

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 7 月 17 日 (17.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/057665 A1(51) 国際特許分類: C07C 311/18,
311/41, 303/36, 303/40, 303/44

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13849

(22) 国際出願日: 2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-4012702001 年 12 月 28 日 (28.12.2001) JP
特願 2002-69171 2002 年 3 月 13 日 (13.03.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株
式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-8315
東京都中央区京橋一丁目 15 番 1 号 Tokyo (JP).

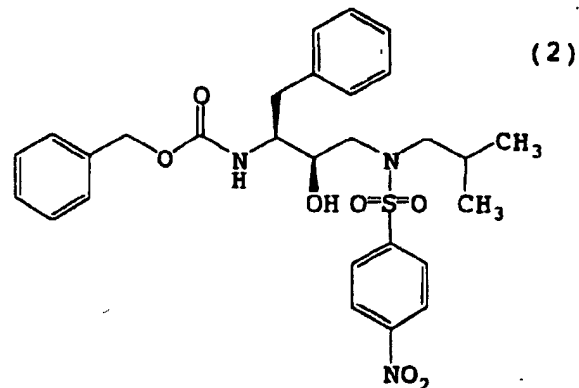
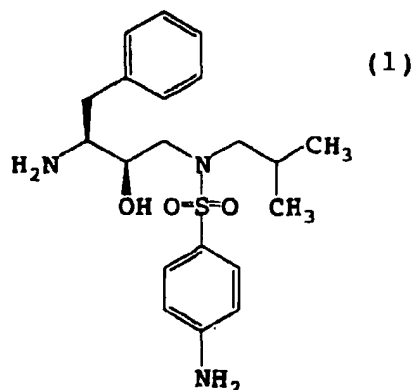
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 黒田 慎二
(KURODA, Shinji) [JP/JP]; 〒210-8681 神奈川県 川
崎市 川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 アミノサイエンス研究所内 Kanagawa (JP). 大西 智之
(OHNISHI, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒210-8681 神奈川県
川崎市 川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 アミ
ノサイエンス研究所内 Kanagawa (JP). 廣瀬 直子
(HIROSE, Naoko) [JP/JP]; 〒210-8681 神奈川県 川崎
市 川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社 アミノサイ
エンス研究所内 Kanagawa (JP).(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 14 号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING CRYSTAL OF BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVE, AND NOVEL CRYSTAL
OF INTERMEDIATE THEREFOR AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: ベンゼンスルホンアミド誘導体結晶の製造方法、およびその中間体の新規結晶とその製造方法



(57) Abstract: A process for producing high-purity crystals which comprises using a polar solvent as a good solvent (e.g., an alcohol or an alcohol/water mixed solvent) and water as a poor solvent to crystallize the benzenesulfonamide derivative represented by the following formula (1); novel crystals of the nitrobenzenesulfonamide derivative represented by the following formula (2), which is an intermediate for the derivative (1); and a process for producing the novel crystals.

[続葉有]

WO 03/057665 A1



許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

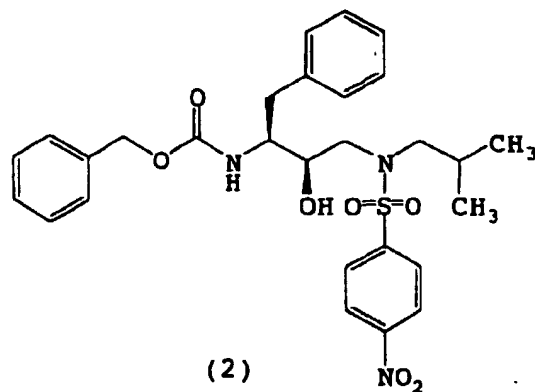
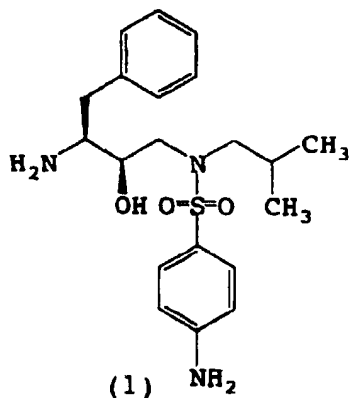
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下式(1)のベンゼンスルホンアミド誘導体を、極性溶媒を良溶媒(例、アルコール又はアルコールと水の混合溶媒)、水を貧溶媒として使用して晶析することによる、純度の高い結晶を製造する方法、および当該誘導体の中間体である下式(2)のニトロベンゼンスルホンアミド誘導体の新規結晶とその製造方法に関する。



明細書

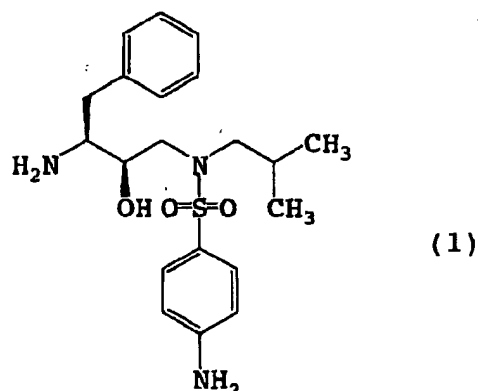
ベンゼンスルホンアミド誘導体結晶の製造方法、および
その中間体の新規結晶とその製造方法

技術分野

- 5 本発明は (2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド結晶の製造方法、およびその中間体の新規結晶とその製造方法に関する。

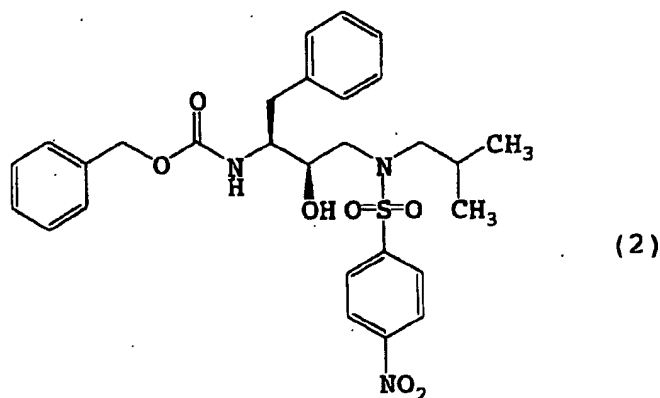
背景技術

10 式 (1)



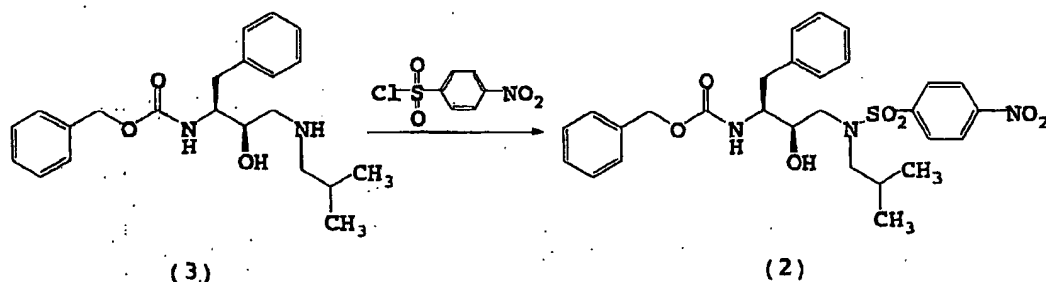
- で表される (2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド (以下、ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) ともいう) 又はその塩
- 15 は、HIVプロテアーゼ阻害剤等の医薬化合物の中間体として有用な化合物である (例えば、国際出願WO 96/28418 (米国特許6, 140, 505号) 参照)。

ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) の製造方法としては、例えば、酢酸エチルに溶解した式 (2)



で表される (2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (以下、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) ともいう) にパラジウム触媒を用いて水素添加を行うことにより、アミノ保護基 (ベンジルオキシカルボニル) の脱離 (脱保護) とニトロ基の接触還元を同時に行う方法が知られている (国際出願 W O 96/28418 (米国特許 6, 140, 505 号) の例 21 参照)。実施例においては、反応終了後、反応溶媒を留去するのみで精製工程はなく、

10 ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) は残渣として得られているのみであった。このようにベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) の精製方法については開示がなく、しかも結晶として得たという報告はなされていない。



15 また、ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) の中間体であるニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) は、上記スキームに示すように、式 (3) で表される (2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブ

- タン（以下、化合物（３）ともいう）をｐ－ニトロベンゼンスルホン
クロライドと反応させることにより製造することができることが知られ
ている（国際出願WO 96/28418（米国特許6,140,505
号）の例21参照）。この方法では、反応終了後に酢酸エチルを加え、5 %
5 クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、乾燥および
濃縮し、濃縮物を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶することにより、ニ
トロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）を単離精製している。

- 当該操作においては、有機溶媒に溶解しているニトロベンゼンスルホ
ンアミド誘導体（２）を一旦濃縮した後、異なる溶媒に溶解しており、
10 工業的に実施する場合、効率や費用等の点で好ましい方法とはいえない。
上記文献には乾燥方法の詳細は示されていないが、実験室規模での化
合物の合成では有機溶媒の脱水乾燥は硫酸ナトリウムや硫酸マグネシウ
ムなどの乾燥剤を用い、有機溶媒等にこれら乾燥剤を加え、攪拌後、濾
過により乾燥剤を除去するといった方法が通常である。また、実験室規
15 模での合成ではコストがさほど問題とならないため、脱水乾燥を必ずし
も必要としない場合でも、反応溶媒にこのような脱水乾燥操作が実施さ
れることもしばしばである。一方、製造コストが重要な問題となる工業
的プロセスにおいては水が何らかの副反応を起こすなどの問題がない限
り脱水乾燥操作は通常省略される。仮に、脱水乾燥を行う場合でも、実
20 験室規模で行われる上記のような方法は、乾燥剤および濾過設備などの
購入に多大なコストがかかり、また工程数も増大するため、工業的实施
に適しているとは到底いえない。

- 以上から、本発明の目的は1) 工業的にも有用な、ベンゼンスルホン
アミド誘導体（１）結晶の製造方法、および2) 工業的にも有用な、ニ
25 トロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）の新規結晶とその製造方法を
提供することである。

発明の開示

本発明者等は、ベンゼンスルホンアミド誘導体（１）及びニトロベン
ゼンスルホンアミド誘導体（２）を工業規模でも製造できるようにする

ための方法（工業的製造方法）を開発するために鋭意研究した。

ベンゼンスルホンアミド誘導体（１）は、化合物（３）とｐ－ニトロベンゼンスルホニルクロライドとを反応させてニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）を得、これを接触還元することによって得ることができる。この方法を工業的規模で行う場合、化合物（３）とｐ－ニトロベンゼンスルホニルクロライドとの反応終了後、反応溶液を（必要により、溶媒を濃縮または留去し）、単離精製工程に付すことなく、そのまま接触還元工程に付すのが経済的にも一般的であると考えられる。しかしながら、この方法では接触還元反応（水素添加）の進行が著しく悪く、

10 接触還元触媒の添加量の増大、反応時間の増大、収率の低下などの問題があることを本発明者等は見出した。さらに、本発明者等は、何らかの物質がこの接触還元反応を阻害していると考え、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）を反応溶媒中から結晶として取り出し、該結晶を接触還元工程に付すことを検討した。

15 ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）を含む反応溶液を工業的規模で晶析する方法としては、冷却晶析が最も好ましいと考えられるが、例えば、貧溶媒を大量に添加し、溶質の溶解度を下げて晶析すると、溶媒購入にかかるコストの増大や、精製効果の低下を招く。また、濃縮晶析も考えられるが、加熱による不純物の生成が懸念される。

20 本発明者等はこれらの晶析方法によりニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）を反応溶媒中から結晶として取り出し、該結晶を接触還元工程に付したが、上記問題は解決するに至らなかった。

本発明者等は、更に検討を続けた結果、以下の知見を見出した。

25 [１] 原料であるｐ－ニトロベンゼンスルホニルクロライドが接触還元反応を阻害する。

[２] 化合物（３）とｐ－ニトロベンゼンスルホニルクロライドとの反応は塩基存在下に行われ、副生物として塩が生じるが、これを除去するために水を加えて抽出操作を行う。その際、大部分のｐ－ニトロベンゼンスルホニルクロライドは水と反応してｐ－ニトロベンゼンスルホン

酸となるが、一部のp-ニトロベンゼンスルホンクロライドが残存する。

5 [3] ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)を含む反応溶液(上記[2]の抽出操作により得られる有機層)を冷却晶析して得られた結晶(以下、結晶Bという)は濾過性が悪く、結晶中にp-ニトロベンゼンスルホンクロライドが残存すること。

10 [4] ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)を含む反応溶液(上記[2]の抽出操作により得られる有機層)を脱水乾燥後、晶析(工業的には冷却晶析が好ましい)して得られた結晶(以下、結晶Aという)は、結晶Bとは異なり、濾過性がよく、結晶中からp-ニトロベンゼンスルホンクロライドが淘汰される。

15 [5] ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)を含む反応溶液(上記[2]の抽出操作により得られる有機層)を脱水乾燥することなく、比較的高温(例えば、30℃以上)で晶析を行った場合、結晶Aが得られる。

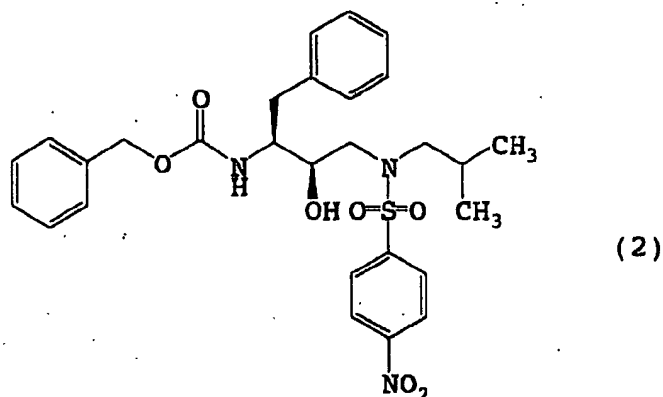
20 [6] ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)を含む反応溶液(上記[2]の抽出操作により得られる有機層)に含まれる水分は主として上記[2]の抽出操作で混入される。そして、有機層にヘキサンまたはヘプタンを添加すると水が分層し、容易に有機層を脱水乾燥することができる。ヘキサンおよびヘプタンはニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)に対して貧溶媒であるため、水層を除去した後の有機層をそのまま晶析(好ましくは冷却晶析)工程に付すことで、濾過性のよい結晶Aを得ることができる。また、食塩水で反応溶液を洗浄することによっても脱水乾燥することができる。この場合、晶析を行うには、脱水乾燥
25 後、ヘキサン、ヘプタンなどの貧溶媒を添加する必要がある。

さらに、本発明者等は、ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)を、極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用して晶析することにより、不純物が効率的に除去された純度の高い結晶として得られることを見出した。

本発明者等は以上の知見に基づき、本発明を完成した。すなわち、本

発明は以下の内容を含むものである。

1. 粉末X線回折解析において、 6.8° 、 14.2° および 20.9° の回折角度 2θ にピークを有することを特徴とする、式(2)



- 5 で表される (2R, 3S) - N - (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2)) 結晶。
2. (2R, 3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-1-(N-イソブチルアミノ)-4-フェニルブタンと p-ニトロベンゼンスルホンクロライドとの反応により得られた反応液を工程(i)、工程(ii)および工程(iii)に順次付すか、あるいは工程(i)、工程(ii')および工程(iii)に順次付すことを特徴とする、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)結晶の製造方法：
- 15 (i) 水を加えて分液する工程、
(ii) 前工程で得られた有機層にヘプタンおよびヘキサンの中から一方または両方を加えて分液する工程、
(ii') 前工程で得られた有機層を食塩水で洗浄後、これにヘプタンおよびヘキサンのどちらか一方または両方を加える工程、および
- 20 (iii) 前工程で得られた有機層を冷却する工程。
3. 工程(i)で得られた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、工程(ii)または工程(ii')に付すことを特徴とする、上記2

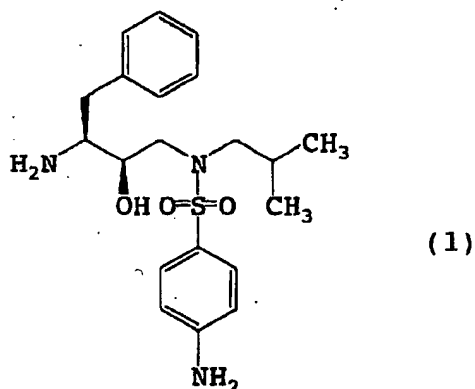
の製造方法。

4. ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)結晶が上記1の結晶である、上記2の製造方法。

5. (2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシー - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタンとp - ニトロベンゼンスルホンクロライドとの反応を、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたはそれらの混合溶媒中で行うことを特徴とする、上記2の製造方法。

6. 工程(iii)において、有機層を20℃未満の温度に冷却することを特徴とする、上記2の製造方法。

7. 上記1のニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)結晶を、パラジウム触媒存在下、水素と反応させる工程を含むことを特徴とする、式(1)



15 で表される(2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシー - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド(ベンゼンスルホンアミド誘導体(1))の製造方法。

8. 上記2~7のいずれかの方法に従って、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)結晶を得、これをパラジウム触媒存在下、水素と反応させることを特徴とする、ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)の製造方法。

9. さらに、ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)を、極性溶媒を良

溶媒、水を貧溶媒として使用して晶析する工程を含むことを特徴とする、上記 7 または 8 の製造方法。

10. ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) 結晶と水素との反応を、極性溶媒中で行う、上記 7 または 8 の製造方法。

5 11. 極性溶媒がアルコール又はアルコールと水の混合溶媒である上記 9 または 10 の製造方法。

12. ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) を、極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用して晶析することを特徴とする、ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) 結晶の製造方法。

10 13. ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) をパラジウム触媒存在下、水素と反応させて、ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) を得、これを極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用し晶析することを特徴とする上記 12 の製造方法。

15 14. ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) をパラジウム触媒及び酸の存在下、水素と反応させて、ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) の塩を得、これをアルカリを用いて中和した後、極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用し晶析することを特徴とする、上記 13 の製造方法。

15. ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) と水素との反応を極性溶媒中で行う、上記 13 または 14 の製造方法。

20 16. 極性溶媒がアルコール又はアルコールと水の混合溶媒である上記 12 ~ 15 の製造方法。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 6 で得られたニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) の粉末 X 線回折解析チャートを示す図である。縦軸は強度、横
25 軸は回折角度 (2θ) を示す。

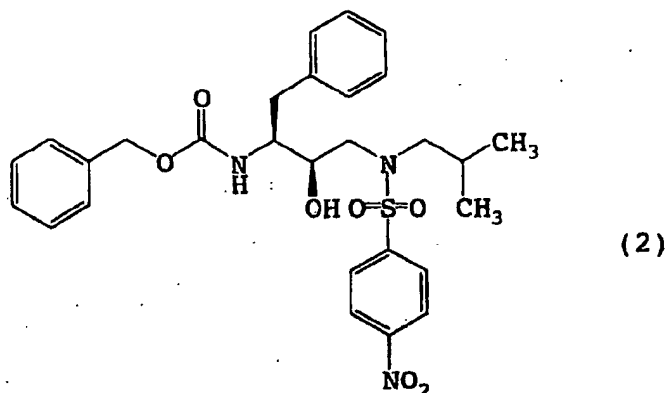
図 2 は、比較例 1 で得られたニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) の粉末 X 線回折解析チャートを示す図である。縦軸は強度、横軸は回折角度 (2θ) を示す。

発明の実施の形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

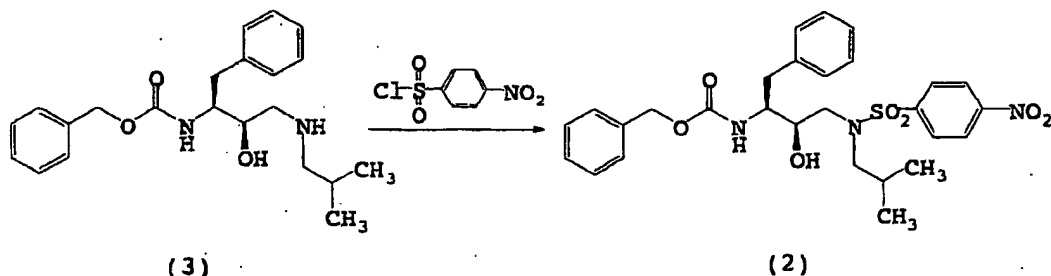
ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2)

下式 (2).



5

で表される (2 R, 3 S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドは公知化合物であり、例えば、下記スキームに示すように、化合物 (3) と p - ニトロベンゼンスルホニルクロライドと反応させることにより製造することができている。



ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)の製造は、例えば、前述した文献のほか、特開平9-194444号公報に記載の方法に従って行うことができる。

15 ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)の製造は通常塩基存在下で行われ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリミジン、2,6-ルチジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)などが挙げられ、中でもトリエチルアミンが好ま

しい。塩基の使用量は、化合物（３）に対して、通常１～５当量、好ましくは１～３当量である。

ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）の製造に用いるｐ-ニトロベンゼンスルホンクロライドの使用量は、化合物（３）に対して、
5 通常１～２当量、好ましくは１～１．５当量である。

ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）における反応溶媒としては、例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエンなどが挙げられ、単独でも混合溶媒でもどちらでもよい。後述する単離精製工程に付す際に反応溶媒を除去する必要が生じ
10 ないという観点から、中でも酢酸エチル、酢酸イソプロピルが好ましい。溶媒の総使用量は、化合物（３）１ｇに対して、通常３～１５ｍｌ、好ましくは５～１０ｍｌである。

化合物（３）とｐ-ニトロベンゼンスルホンクロライドとの反応は、通常１０～８０℃、好ましくは３０～６０℃で、通常１～１０時間、好
15 ましくは１～５時間行う。

また、化合物（３）は、例えば（２Ｓ，３Ｓ）－３－ベンジルオキシカルボニルアミノ－１，２－エポキシ－４－フェニルブタンとイソブチルアミンを反応させることにより製造することができる（例えば、特開平９－１９４４４４号公報、実施例２０、２１参照）。

20 本発明者等は、ベンゼンスルホンアミド誘導体（１）の工業的規模での製造方法を検討した結果、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）の特定の結晶を接触還元工程の原料として用いることにより、還元反応が速やかに進行し、これまでの接触還元反応における問題（接触還元反応（水素添加反応）の進行が著しく悪く、接触還元触媒の添加量の増大、
25 反応時間の増大や収率の低下等が生じるなど）が解決できることを見出した。詳細は以下の通りである。

（Ａ） 本発明者等は、これまで知られていなかったが、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体（２）が多結晶形であること、結晶形のうち、下記で特定される結晶Ａを接触還元反応の原料として用いることにより、

上記したこれまでの接触還元反応における問題を解決できることを見出した。従って、結晶Aは、ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)の中間体として特に有用である。結晶Aは粉末X線回折解析法(2 θ 、Cu K α 線)で測定した場合、6.8°、14.2°および20.9°に強いピークを示し、8.1°、13.6°、16.1°、18.6°および20.4°に中度のピークを示し、11.0°、19.1°、22.1°、24.2°、25.4°、25.7°、27.6°および28.6°に弱いピークを示す。このように結晶Aは強い回折X線ピーク(6.8°、14.2°および20.9°)で特徴付けられる。

10 (B) 結晶Aの製造方法としては、例えば反応溶液を脱水乾燥後、これにベンゼンスルホンアミド誘導体に対して貧溶媒であるヘプタンやヘキサンを添加して晶析する方法が挙げられる。尚、本発明者等の知見によれば、20℃を越える温度で晶析を行った場合、温度が高くなるにつれて結晶Aが生じる可能性が増大する。また、30℃を越える温度で晶析すれば反応溶液を脱水乾燥しなくとも結晶Aが得られる傾向にある。

15 晶析収率および貧溶媒の使用量などの観点からは、反応溶液を脱水乾燥後、冷却晶析する方法が好ましく、この方法は工業的規模での製造に非常に有利である。

(C) 実験室規模では、有機溶媒の脱水乾燥にはよく硫酸ナトリウムや硫酸マグネシウムなどの乾燥剤が用いられるが、このような方法を工業的規模の生産で用いるのはコスト面で事実上困難である。本発明者等は工業的規模でも適用可能な脱水乾燥方法を検討した結果、以下の方法により反応溶液から水を効率的に除去できることを見出し、これにより冷却晶析においても安定的に結晶Aを得ることができた。

25 (2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタンとp - ニトロベンゼンスルホンクロライドとの反応により得られた反応液を工程(i)、工程(ii)および工程(iii)に順次付すか、あるいは工程(i)、工程(ii')および工程(iii)に順次付すことを特徴とす

る、(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド結晶の製造方法：

- (i) 水を加えて分液する工程、
- 5 (ii) 前工程で得られた有機層にヘプタンおよびヘキサンのどちらか一方または両方を加えて分液する工程、
- (ii') 前工程で得られた有機層を食塩水で洗浄後、これにヘプタンおよびヘキサンのどちらか一方または両方を加える工程、および
- (iii) 前工程で得られた有機層を冷却する工程。
- 10 (D) 上記 (C) における方法において、化合物 (3) と p - ニトロベンゼンスルホニルクロライド (4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリドと同一) との反応に用いる反応溶媒、およびニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) の晶析に用いる晶析溶媒のいずれにも好適に用いることができる溶媒として、酢酸エチル、酢酸イソプロピルが挙げられる。
- 15 反応溶媒を晶析溶媒としても使用できれば、反応後の溶媒の留去や置換を必要とすることなく、反応後、連続して晶析を行うことができるため、工業的規模での生産に適した方法とすることができる。尚、反応溶液は晶析収率をあげるため、必要により濃縮して晶析工程に付すこともできるが、晶析収率は冷却温度、貧溶媒の添加量によっても調整可能であり、
- 20 本発明では特にその必要はない。

以下、工程 (i) ~ (iii) および (ii') について詳細に説明する。

工程 (i)

- 工程 (i) は、塩基存在下に化合物 (3) と p - ニトロベンゼンスルホニルクロライドを反応させた時に副生する塩を除去するために必要な工程である。ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) の精製に不都合な結晶 B を発生させる主な要因である有機層に含まれる水は、主としてこの工程で混入する。
- 25

工程 (i) における水の使用量は、通常、化合物 (3) 1 g に対して、

通常 3 ~ 15 ml、好ましくは 3 ~ 10 ml である。

工程 (i) は、通常 10 ~ 80 °C、好ましくは 30 ~ 60 °C で混合後、分液して終了する。

工程 (ii)

- 5 工程 (ii) では、ヘプタンおよびヘキサンのどちらか一方または両方を用いるが、作業環境面から、ヘプタンを用いるのが好ましい。ヘプタンおよびヘキサンの添加量は、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) が析出しないような量であれば特に限定はなく、通常、化合物 (3) 1 g に対して、1 ~ 10 ml、好ましくは 2 ~ 10 ml である。ヘプタンとヘキサンの両方を用いる場合には、その総使用量が上記範囲内であればよい。使用量が当該範囲を越えると結晶が析出する傾向にあり、また結晶が析出した場合、結晶 B である可能性がある。また、当該範囲を下回ると分液が困難となり、最終的に結晶 B として目的物を得ることになる。

- 15 工程 (ii) は、前記工程で得られた有機層に、ヘプタンおよびヘキサンのどちらか一方または両方を加え、これを通常 10 ~ 90 °C、好ましくは 30 ~ 70 °C で攪拌後、分液して終了する。

- また、工程 (ii) に付した後、目的物の溶解度を低下させるためにさらに得られた有機層にヘプタンおよびヘキサンのどちらか一方または両方を加えて、これを工程 (iii) に付すことにより、目的物の晶析収率をさらに向上させることができる。ここで加えるヘプタンおよびヘキサンの量は、工程 (iii) に付す有機層中のヘキサンおよびヘプタンの量が、化合物 (3) 1 g に対して、通常 2 ~ 15 ml、好ましくは 3 ~ 10 ml となる量である。工程 (iii) に付す有機層中にヘプタンとヘキサンの両方が含有されている場合には、その総量が上記範囲内であればよい。ヘプタンおよびヘキサンの量が上記範囲よりも少ないと、晶析収率が低下し、この範囲よりも多くても晶析収率が向上することはなく、しかも経済的ではない。

工程 (ii')

工程 (i i') は通常 10 ~ 80 °C、好ましくは 30 ~ 60 °Cで行う。

工程 (i i') で用いる食塩水は、有機層に加える際の濃度が、通常 15 重量%以上であり、かつ飽和状態以下であり、特に飽和状態が好ましい。その使用量は、例えば飽和食塩水を用いる場合、通常、化合物 (3)

5 1 g に対して、1 ~ 15 ml、好ましくは 1 ~ 10 ml である。

工程 (i i') におけるヘプタンおよびヘキサンの添加量は、化合物 (3) 1 g に対して、通常 2 ~ 15 ml、好ましくは 3 ~ 10 ml となる量である。ヘプタンおよびヘキサンの両方を添加する場合はその総量が上記範囲内であればよい。ヘプタンおよびヘキサンの量が上記範囲よりも少
10 ないと、晶析収率が低下し、この範囲よりも多くても晶析収率が向上することはなく、しかも経済的ではない。

工程 (i i') において、食塩水で洗浄後の有機層に水が残存する場合には、ヘキサンやヘプタンを添加した後に分液操作を行うことにより、残存する水を除去することもできる。

15 工程 (i) で得られた有機層を工程 (i i) にも工程 (i i') にも付すことなくそのまま工程 (i i i) に付すと、目的物が結晶 B として得られる傾向にある。特に晶析を 30 °C 未満、特に 20 °C 未満で行う場合にその傾向が顕著となる。20 °C 以上 30 °C 未満で冷却晶析を行うと、晶析に付す有機溶媒に含まれる水分量によっても異なるが、結晶 A と結
20 晶 B の混合晶が得られる可能性が高く、またこの温度範囲では結晶 A が結晶 B に変換する傾向にある。結晶 B は結晶 A に比べて、濾過性が著しく悪く、精製効率が低いことから結晶中の p-ニトロベンゼンスルホンクロライドの残留を招くことになる。これにより、還元反応が阻害されて進行しにくくなり、反応時間の増大、接触還元触媒の添加量の増大
25 などの問題が生じる。

しかしながら、工程 (i i) または工程 (i i') により、工程 (i) で得られた有機層中の水分を除去した後、工程 (i i i) に付せば、晶析温度に関わらず、目的物は結晶 A として得られ、非常に効率よく還元反応が進行する。

このように、本発明において、工程 (i i) および工程 (i i') は非常に重要であり、必要不可欠な工程である。工程 (i i) および工程 (i i') のうち、操作の簡便性などから工程 (i i) の方が好ましい。

工程 (i i i)

- 5 工程 (i i i) における冷却温度は、溶媒の組成や量などに依存するが、目的物が効率的に晶析する温度であればよく、好ましくは 30℃ 以下であり、より好ましく -10℃ ~ 30℃ である。

- 工程 (i i i) の終了後、濾過などの常法によってニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) を精製することができる。必要に応じて、得られた結晶を洗浄などの常法に付すことによりさらに純度を高めることができる。

- 工程 (i) によって反応溶液に含まれる大部分の p-ニトロベンゼンスルホンクロライドは p-ニトロベンゼンスルホン酸に変換される。p-ニトロベンゼンスルホン酸は後工程 (i i)、(i i') および (i i i) においてニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) の純度を低下させる要因となるため、工程 (i) 終了後に除去を行うのが好ましい。除去方法は特に限定されないが、工程 (i) で得られた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する方法が簡便性および経済面からみて、工業的にも適しており好ましい。洗浄に使用する炭酸水素ナトリウム水溶液の有機層に加える際の濃度は特に限定はなく、好ましくは 5 重量% 以上であり、かつ飽和状態以下であり、特に飽和状態が好ましい。

洗浄は、通常 10 ~ 80℃、好ましくは 30 ~ 60℃ で行う。

洗浄に使用する炭酸水素ナトリウム水溶液は、洗浄温度に予め調整しておくのが好ましい。

- 25 ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1)

ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) は、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) をパラジウム触媒を用いた水素添加に付し、アミノ保護基 (ベンジルオキシカルボニル) の脱離 (脱保護) とニトロ基の還元を同時に行うことにより製造することができる (国際出願 WO 96/2

8 4 1 8 (米国特許 6, 1 4 0, 5 0 5 号) の例 2 1 参照)。

ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) の製造は極性溶媒以外の溶媒でも行うことができるが、ここでは好ましい態様である極性溶媒を用いた接触還元について説明する。

- 5 具体的には、まず、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) を極性溶媒に溶解あるいは懸濁した状態とする。懸濁および溶解させる際の温度は特に制限されないが、好ましくは 0℃ から 1 0 0℃、更に好ましくは 2 0℃ から 8 0℃ である。

- 本発明における極性溶媒としては、水と混和する単独または混合有機溶媒 (但し、水単独を除く) が挙げられ、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール及びこれら溶媒の任意の混合有機溶媒が挙げられる。なお、本発明の効果を阻害しない範囲で上記の有機溶媒中に水が存在していてもよく、水との混合溶媒もここでいう極性溶媒に含めることができる。極性溶媒としてはメタノール、エタノールが好ましく、特にメタノールが好ましい。極性溶媒の使用量も特に制限されないが、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) 1 g に対して、通常 3 ~ 5 0 m l、好ましくは 5 ~ 1 5 m l の量の溶媒を使用することができる。
- 10 溶媒 (但し、水単独を除く) が挙げられ、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール及びこれら溶媒の任意の混合有機溶媒が挙げられる。なお、本発明の効果を阻害しない範囲で上記の有機溶媒中に水が存在していてもよく、水との混合溶媒もここでいう極性溶媒に含めることができる。極性溶媒としてはメタノール、エタノールが好ましく、特にメタノールが好ましい。極性溶媒の使用量も特に制限されないが、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) 1 g に対して、通常 3 ~ 5 0 m l、好ましくは 5 ~ 1 5 m l の量の溶媒を使用することができる。
- 15 ール、エタノールが好ましく、特にメタノールが好ましい。極性溶媒の使用量も特に制限されないが、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) 1 g に対して、通常 3 ~ 5 0 m l、好ましくは 5 ~ 1 5 m l の量の溶媒を使用することができる。

- 次に、溶解または懸濁液を接触還元に付す。具体的には、溶解または懸濁液に、パラジウム触媒を添加し、水素圧をかける。接触還元時の水素圧は、反応が円滑に進行し得る程度であれば特に限定されないが、好ましくは 1 ~ 3 0 気圧、より好ましくは 1 ~ 1 0 気圧である。反応温度は、反応が進行し、かつ生成物が分解しない温度であれば特に限定されないが、通常 0℃ ~ 8 0℃、好ましくは 2 0℃ ~ 6 0℃ である。反応時間は、通常 2 ~ 4 8 時間、好ましくは 3 ~ 2 4 時間である。
- 20 懸濁液に、パラジウム触媒を添加し、水素圧をかける。接触還元時の水素圧は、反応が円滑に進行し得る程度であれば特に限定されないが、好ましくは 1 ~ 3 0 気圧、より好ましくは 1 ~ 1 0 気圧である。反応温度は、反応が進行し、かつ生成物が分解しない温度であれば特に限定されないが、通常 0℃ ~ 8 0℃、好ましくは 2 0℃ ~ 6 0℃ である。反応時間は、通常 2 ~ 4 8 時間、好ましくは 3 ~ 2 4 時間である。
- 25 間は、通常 2 ~ 4 8 時間、好ましくは 3 ~ 2 4 時間である。

パラジウム触媒としては、好ましくは炭素担持パラジウムおよび炭素担持水酸化パラジウムが挙げられる。パラジウム触媒の使用量は、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2) 1 0 0 モルに対して、通常 0. 1 ~ 2 0 モル、好ましくは 0. 5 ~ 1 0 モルである。

尚、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)として結晶Aを用いる場合には必要ないが、結晶Aを用いない場合(例えば、化合物(3)とp-ニトロベンゼンスルホニルクロライドとの反応後にニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)の単離精製せずに得た反応溶液、結晶B、
5 結晶Bと結晶Aとの混合晶など)、接触還元反応(ニトロ基の還元及びベンジルオキシカルボニル基の脱離)を加速するため、酸の存在下に行ってもよい。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられ、特に塩酸が好ましい。酸は、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)に対して、通常1~
10 5当量、好ましくは1~3当量使用する。

反応系内に酸を存在させた場合、反応終了後、ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)は塩として存在しており、ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)をフリーのアミンとして得るには塩を中和する必要がある。中和に使用する塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、
15 ム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基が挙げられるが、特に水酸化ナトリウムが好ましい。塩基は、塩が中和する量使用すれば特に限定はない。

また、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)の還元時に水を添加することにより、反応時間が短縮されることとなり好ましい。水の添加は通常パラジウム触媒を加える前に行う。使用する水の量は、ニトロ
20 ベンゼンスルホンアミド誘導体(2)が析出しないような量であれば特に限定はなく、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2)1gに対して、通常0.1~5ml、好ましくは0.1~3mlの水を添加することができる。

25 還元終了後、常法によりベンゼンスルホンアミド誘導体(1)を単離精製することができるが、本発明の下記晶析方法に付すことにより、効率よく、純度の高いベンゼンスルホンアミド誘導体(1)を得ることができる。

本発明の下記晶析工程では、良溶媒として極性溶媒を使用するため、

接触還元工程の反応溶媒としても極性溶媒を使用するのが好ましい。接触還元工程の反応溶媒として極性溶媒を使用することで、反応溶液からパラジウム触媒を濾過した後、濾液をそのまま晶析工程に付すことができるため、より効率的にベンゼンスルホンアミド誘導体（１）を結晶として得ることができる。また、必要に応じて濾過により除かれたパラジウム触媒を有機溶媒（好ましくは極性溶媒）で洗浄し、洗浄液も晶析工程に付す溶液に含めることもできる。もちろん、パラジウム触媒の除去後の濾液を濃縮した後、下記新規な晶析方法に付してもよいが、効率および経済面で好ましいとはいえない。

- 10 純度の低いベンゼンスルホンアミド誘導体（１）から不純物を効率的に除去でき、純度を向上させる新規な晶析方法について以下に説明する。

ベンゼンスルホンアミド誘導体（１）を、極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用して晶析する工程について説明する。

- 15 極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用する新規なベンゼンスルホンアミド誘導体（１）の晶析方法としては、例えば

（１）ベンゼンスルホンアミド誘導体（１）が溶解した極性溶媒の溶液中に水を添加する方法（必要により、冷却晶析、濃縮晶析等を組み合わせてもよい）、

- 20 （２）ベンゼンスルホンアミド誘導体（１）が溶解した、水と極性溶媒との混合溶媒の溶液を冷却晶析、濃縮晶析等に付す方法（必要により、水を添加する工程等を組み合わせてもよい）、
等を挙げることができる。

- 25 晶析に用いる極性溶媒の好適な例としてはメタノール、エタノール、２－プロパノールなどが挙げられる。極性溶媒の使用量は、ベンゼンスルホンアミド誘導体（１）１ｇに対して、通常３～２０ｍｌ、好ましくは３～１５ｍｌの量の溶媒を使用することができる。

方法（１）は、具体的には、目的物を極性溶媒に溶解後、この溶液中に水を添加することにより、目的物を晶析する方法である。収率を向上させるため、必要により、極性溶媒に目的物を溶解させる際に加温する。

方法（１）において添加する水の量は特に制限されないが、極性溶媒に対して、体積比で、好ましくは１０～２００％、より好ましくは２０～１００％である。

方法（１）において、晶析、即ち、水の添加は、好ましくは－１０℃から８０℃、特に好ましくは０℃から７０℃で行うのがよい。添加する水の温度は特に制限されないが、予め晶析を行う温度に設定しておくのが好ましい。また水の添加方法も特に制限されないが、温度が低下しない程度時間をかけて添加すればよく、通常３０分から６時間にわたって徐々に加えるのが好ましい。

10 方法（１）において、水の添加後に種晶を加えることにより、さらに収率を向上させることができる。

方法（２）は、目的物を水と極性溶媒との混合溶媒に溶解後、この溶液を冷却晶析、濃縮晶析等に付し、目的物を晶析させる方法である。収率を向上させるため、目的物の水と極性溶媒との混合溶媒への溶解後、
15 必要により、さらに水を添加してもよい。

方法（２）における極性溶媒と水との混合溶媒としては、水が極性溶媒に対して、体積比で、好ましくは１０～２００％、より好ましくは２０～１５０％混合している溶媒が使用できる。

溶液を冷却晶析に付す場合の冷却温度は、用いる溶媒に依存しており、
20 目的物が晶析する温度であればよく、上記範囲の割合を有する混合溶媒においては、通常－１０～１００℃、好ましくは０～８０℃である。

方法（２）における精製効果を上げるため、溶液を加温（３０℃～８０℃程度）し（該極性溶媒溶液中に結晶が存在している場合は該結晶を完全に溶解させるのが好ましい）、必要により水を添加した後に（この場合、結晶が析出しないようにするのが好ましい）、冷却（－１０℃～２
25 ５℃）して晶析（冷却晶析）を行うのが好ましい。

結晶化は攪拌しながら行っても静置条件下で行ってもよい。必要に応じて、水の添加中もしくは添加後に種結晶の接種を行うことにより、結晶化をより容易に行うことができる。更に、必要により、水の添加中も

しくは添加後に冷却し、晶析をより低い温度で行ってもよい。

方法(1)および(2)による晶析後、得られた結晶を濾取することによって目的物のみを取り出すことができる。これは、晶析の際、高極性の不純物が母液側に溶解するためである。これにより、本発明の晶析方法によって、純度の高いベンゼンスルホンアミド誘導体(1)を効率的に得ることができる。

また、得られた結晶は必要により、水やアルコールと水との混合溶媒で洗浄することができる。ここで用いるアルコールとしては例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等が挙げられる。またヘプタン、ヘキサン等の有機溶媒で洗浄してもよい。洗浄に使用するこれらの溶媒は、予め冷却させておくのが好ましい。

また、得られたベンゼンスルホンアミド誘導体(1)結晶を、再度、前記方法(2)に記載したように、水と極性溶媒との混合溶媒(例えば、水：極性溶媒(体積比)は、好ましくは5：1～1：3)中から晶析することによってさらに純度の高い結晶を得ることもできる。

ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)は、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、1998、8、p. 687～689等に記載の方法に従って、抗HIVプロテアーゼ阻害剤などの医薬化合物に誘導することができる。

実施例

以下に、実施例により本発明を更に詳細に説明する。本実施例は本発明を何ら限定するものではない。以下、wt%とは重量%のことである。

尚、実施例および比較例における粉末X線回折解析は、Cu K α 線を使用することにより測定した値である。

<参考例1>

(2R, 3S) - N - (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2))の製造

(2R, 3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-1-(N-イソブチルアミノ)-4-フェニルブタン (30.0 g) に酢酸エチル (150 ml) を加え、40℃に昇温した。トリエチルアミン (13.5 ml) とp-ニトロベンゼンスルホンクロライド (19.74 g) を加え、3時間攪拌した後、水 (150 ml) を加え、分液した。有機層を水 (150 ml) で洗浄した後、濃縮した。得られた固体を減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドを淡黄色結晶として42.65 gを得た (収率94.8%)。HPLCにて分析したところ、HPLC純度は90.3% (HPLC面積比) であった。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 0.84 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.86(d, J=6.3Hz, 3H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.88(dd, J=7.5, 14.1Hz, 2H), 2.96(d, J=6.8Hz, 2H), 3.00(dd, J=4.7, 14.1Hz, 1H), 2.90(bs, 1H), 3.12-3.26(m, 2H), 3.80-3.91(m, 2H), 4.99(bd, J=8.7Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 7.21-7.32(m, 10H), 7.92(d, J=8.7Hz, 2H), 8.29(d, J=8.7Hz, 2H);

¹³C-NMR(CDCl₃) δ ppm: 20.2, 20.4, 27.4, 35.9, 53.2, 55.9, 58.2, 67.4, 72.6, 124.8, 127.2, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 129.8, 136.6, 137.6, 145.0, 150.4, 157.0.

20 <実施例1>

(2R, 3S) - N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミド (ベンゼンスルホンアミド誘導体(1)) の製造

参考例1にて製造した(2R, 3S) - N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (14.2 g) にメタノール (14.2 ml) を加えて懸濁させた。濃塩酸 (6.8 ml) を加え、アルゴン雰囲気下にし、20%炭素担持水酸化パラジウム (918 mg) を加え、水素雰囲気下 (水素圧: 1気圧) にした後、40℃で21時間

- 攪拌した。触媒を濾過した後、メタノール（28 ml）を用いて触媒を洗淨した。反応混合物に6規定水酸化ナトリウム水溶液（11 ml）を加え、4℃で水（114 ml）を5.7時間で加えた。結晶を濾取した後、得られた結晶をヘプタン（71 ml）で洗淨した。さらに結晶を水（71 ml）で二回洗淨した。減圧下で乾燥し、(2R, 3S)-N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミドを7.1 g得た（収率71%）。HPLCにて分析したところ HPLC 純度は98.7%（HPLC 面積比）であった。
- ¹H-NMR(CDC1₃) δ ppm: 0.88 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93(d, J=6.6Hz, 3H), 1.06(bs, 2H), 1.87(m, 1H), 2.48(dd, J=13.4, 9.9Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 2.96(dd, J=13.4, 3.8Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.4, 8.3Hz, 1H), 3.11(m, 1H), 3.16(dd, J=15.1, 2.5Hz, 1H), 3.28(dd, J=15.1, 9.1Hz, 1H), 3.56(bs, 1H), 3.74(bs, 1H), 4.17(bs, 2H), 6.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.24(m, 3H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H);
- 15 マススペクトル m/e: 392.21(MH⁺)

<実施例2>

- (2R, 3S)-N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミド（ベンゼンスルホンアミド誘導体（1））の精製
- 20 実施例1にて製造した(2R, 3S)-N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミド（1.92 g）に2-プロパノール（13.5 ml）、水（15 ml）を加え、50℃で溶解させた。3時間かけて10℃に冷却し、結晶を濾取した。得られた結晶を冷却した水と2-プロパノールの
- 25 1対1の混合溶媒（8 ml）で洗淨した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S)-N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミドを1.58 g得た（収率82%）。HPLCにて分析したところ、HPLC 純度は99.9%（HPLC 面積比）であった。

<参考例2>

- (2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2)) の製造
- 5 (2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタン (30.0 g) に酢酸エチル (150 ml) とトリエチルアミン (13.5 ml) を加え、40℃に昇温した。p - ニトロベンゼンスルホンクロライド (19.74 g) を加え、1.5時間攪拌した後、水 (150 ml) を
- 10 加え、分液した。有機層を水 (150 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) で洗浄した後、酢酸エチル (30 ml) を加えて60℃に加温した。この酢酸エチル溶液にヘプタン (150 ml) を徐々に加えた後、表題化合物の結晶を接種し、60℃から6時間かけて0℃まで冷却した。さらに一晩攪拌した後、結晶を濾取した。得られ
- 15 た結晶をヘプタンと酢酸エチルの3対1の混合溶媒 (90 ml) で洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドを白色結晶として35.2 g 得た (収率7.8%)。HPLCにて分析したところ、HPLC純度は99.4%
- 20 (HPLC面積比) であった。

<実施例3>

- (2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド (ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1)) の精製
- 25 参考例2にて製造した (2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (15.0 g) に室温でメタノール (150 ml) を加えて懸濁させた。アルゴン雰囲気下にし、20%炭素担持水酸化パラジウム (379 mg) を加え、水素雰囲気下 (水

素圧1気圧)にした後、40℃で3.5時間攪拌した。触媒を濾過した後、メタノール(30ml)を用いて触媒を洗浄した。反応混合物を60℃に加温した後、水(150ml)を徐々に(温度が低下しない程度時間をかけて)加え、表題化合物の結晶を接種し、60℃から6時間かけて0℃まで冷却してさらに一晚攪拌した。このスラリー液から結晶を濾取し、得られた結晶を水とメタノールの2対1の混合溶媒(30ml)で洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S)-N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミドの白色結晶を9.57g得た(収率91%)。HPLCにて分析したところ、HPLC純度は99.95%(HPLC面積比)であった。

<実施例4>

(2R, 3S)-N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミド(ベンゼンスルホンアミド誘導体(1))の精製

参考例2にて製造した(2R, 3S)-N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(15.0g)に室温でメタノール(75ml)を加えて懸濁させた。アルゴン雰囲気下にし、20%炭素担持水酸化パラジウム(379mg)を加え、水素雰囲気下(水素圧1気圧)にした後、40℃で5.5時間攪拌した。触媒を濾過した後、メタノール(15ml)を用いて触媒を洗浄した。反応混合物を70℃に加温した後、水(58.5ml)を温度が低下しない程度時間をかけて加え、表題化合物の結晶を接種し、70℃から7時間かけて0℃まで冷却してさらに一晚攪拌した。このスラリー液から結晶を濾取し、得られた結晶を水とメタノールの2対1の混合溶媒(30ml)で洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S)-N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミドの白色結晶を9.77g得た(収率92%)。HPLCにて分析

したところ、HPLC 純度は 99.95% (HPLC 面積比) であった。

<実施例 5>

(2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド (ベンゼン
5 スルホンアミド誘導体 (1)) の製造

(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (5.0 g) にメタノール (25 ml) および水 (2.5 ml) を加え、アルゴン雰囲気下にし、20%炭素担持水酸化パラジウム (水 31%、91.4 mg) を加え、水素雰囲気下 (水素圧 1 気圧)
10 1 にした後、40℃で3時間攪拌した。触媒を濾過した後、メタノール (5 ml) を用いて触媒を洗浄した。反応混合物を 70℃に加温した後、水 (17 ml) を温度が低下しない程度時間をかけて加え、0℃に冷却し、結晶を濾取した。得られた結晶を水 (3.3 ml) とメタノール (6.6 ml) の混合溶媒で洗浄した。さらに、水 (25 ml) で洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミドの白色結晶を 3.16 g 得た (収率 90%)。
15

生成物の物性データは実施例 1 と同一であった。

20 <実施例 6>

(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2)) の製造

(2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタン (8.0 g) に酢酸エチル (48 ml) およびトリエチルアミン (3.6 ml) を加え、40℃に昇温した。p - ニトロベンゼンスルホンクロライド (5.27 g) を加え、2時間攪拌した後、水 (40 ml) を加え、分液した。
25 有機層と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml)、飽和食塩水 (10

m l) で洗浄した後、60℃に昇温し、ヘプタン(40 m l)を加えた。
0℃に冷却し、結晶を濾取した。得られた結晶をヘプタン(18 m l)

と酢酸エチル(6 m l)の混合溶媒により洗浄した後、減圧下で乾燥し、
(2 R, 3 S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒ
5 ドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼ
ンスルホンアミドの結晶を9.17 g (収率76%、結晶A)を得た。

得られた結晶の物性データは参考例1と同一であった。また、Cu K
α線の粉末X線回折解析で測定した結果を図1に示す。尚、主な回折角
度2θ(°)を以下に示した。

10 6.8, 8.1, 11.0, 13.6, 14.2, 16.1, 18.6, 19.1, 20.4, 20.9, 22.1,
24.2, 25.4, 25.7, 27.6, 28.6.

<実施例7>

(2 R, 3 S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒ
ドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼ
15 ンスルホンアミド(ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体(2))の製造
(2 R, 3 S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロ
キシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタン(4.0 g)
に酢酸エチル(24 m l)およびトリエチルアミン(1.8 m l)を加
え、40℃に昇温した。p - ニトロベンゼンスルホンクロライド(2.
20 64 g)を加え、2時間攪拌した後、水(20 m l)を加え、分液した。
有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 m l)で洗浄した後、6
0℃に昇温し、ヘプタン(8 m l)を加え、水層を分離した。さらに、
ヘプタン(12 m l)を加え、0℃に冷却し、結晶を濾取した。得られ
た結晶をヘプタン(9 m l)と酢酸エチル(3 m l)の混合溶媒により
25 洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2 R, 3 S) - N - (3 - ベンジルオキ
シカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イ
ソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの結晶を4.8 g (収率
80%、結晶A)を得た。また、Cu K α線の粉末X線回折解析で測定
した主な回折角度2θ(°)は、実施例6と同一であった。

<実施例 8>

(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2)) の製造

- 5 (2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタン (1.0 g) に酢酸エチル (6 ml) を加え、40℃に昇温した。トリエチルアミン (0.452 ml)、p - ニトロベンゼンスルホンクロライド (0.658 g) を加え、2時間攪拌した後、水 (5 ml) を加え、分液した。
- 10 有機層と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) で洗浄した後、60℃に昇温し、ヘプタン (5 ml) を加え、水層を分離した。さらに、ヘプタン (5 ml) を加え、30℃に冷却し、結晶を濾取した。得られた結晶をヘプタン (3.75 ml) と酢酸エチル (1.25 ml) の混合溶媒により洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの結晶を1.07 g (収率71%、結晶A) を得た。また、CuK α 線の粉末X線回折解析で測定した主な回折角度2 θ (°) は、実施例6と同一であった。
- 15

<比較例 1>

- 20 (2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体 (2)) の製造
- (2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタン (3.0 g)
- 25 に酢酸エチル (18 ml) およびトリエチルアミン (1.36 ml) を加え、40℃に昇温した。p - ニトロベンゼンスルホンクロライド (1.97 g) を加え、1時間45分攪拌した後、水 (9 ml) を加え、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (9 ml) で洗浄した後、50℃に昇温し、ヘプタン (15 ml) を加え、0℃に冷却し、結晶を

濾取した。得られた結晶をヘプタン (11.3 ml) と酢酸エチル (3.8 ml) との混合溶媒により洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの結晶を 3.30 g (収率 73%、結晶 B) を得た。

得られた結晶の物性データは参考例 1 と同一であった。また、Cu K α 線の粉末 X 線回折解析で測定した結果を図 2 に示した。尚、主な回折角度 2θ ($^{\circ}$) を以下に示した。

5.6, 7.6, 12.1, 13.1, 14.9, 18.7, 19.2, 20.5, 21.9, 23.2, 24.1,
24.8, 28.2.

<実施例 9>

(2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド (ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1)) の製造

(2R, 3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - (N - イソブチルアミノ) - 4 - フェニルブタン (3.0 g) に酢酸エチル (18 ml) を加え、40 $^{\circ}$ C に昇温した。トリエチルアミン (1.36 ml)、p - ニトロベンゼンスルホニルクロライド (1.97 g) を加え、3 時間攪拌した後、水 (9 ml) を加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (9 ml) で洗浄した後、60 $^{\circ}$ C に昇温し、ヘプタン (30 ml) を加え、水層を分離した。30 $^{\circ}$ C に冷却し、結晶を濾取した。得られた結晶をヘプタン (11.25 ml) と酢酸エチル (3.75 ml) との混合溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドを結晶として 3.67 g (収率 82%、結晶 A) 得た。得られた結晶の物性データは実施例 6 と同一であった。得られた (2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホ

ンアミド (3.0 g) にメタノール (15 ml) および水 (1.5 ml) を加え、アルゴン雰囲気下にし、5%炭素担持パラジウム (水54.7 wt%、126.9 mg) を加え、水素雰囲気下 (水素圧: 1 気圧) にした後、40℃で5時間攪拌した。触媒を濾過した後、メタノール (3 ml) を用いて触媒を洗浄した。メタノール溶液に水 (10.2 ml) を温度が低下しない程度時間をかけて加え、70℃に昇温した後、0℃に冷却し、結晶を濾取した。得られた結晶をメタノール (4 ml) と水 (2 ml) との混合溶媒により洗浄した後、減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミドを1.83 g得た (収率8.7%)。

<実施例10>

(2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド (ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1)) の製造

参考例1にて製造した (2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (14.2 g) に室温でメタノール (142 ml) を加えて懸濁させた。35 wt%濃塩酸 (6.8 ml) を加え、アルゴン雰囲気下にし、20%炭素担持水酸化パラジウム (水51.2 wt%、918 mg) を加え、水素雰囲気下 (水素圧: 1 気圧) にした後、40℃で21時間攪拌した。触媒を濾過した後、メタノール (28 ml) を用いて触媒を洗浄した。反応混合物に6規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を加え、4℃で水 (114 ml) を5.7時間で加えた。結晶を濾取した後、得られた結晶をヘプタン (71 ml) で洗浄した。さらに結晶を水 (71 ml) で二回洗浄した。減圧下で乾燥し、(2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミドを7.1 g得た (収率71%)。HPLCにて分析したところ HPLC 純度

は 98.7% (HPLC 面積比) であった。

産業上の利用可能性

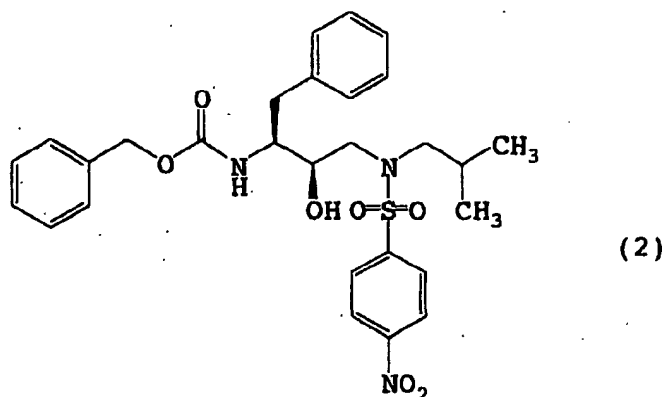
本発明によれば、純度の高い (2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド結晶を工業的かつ効率的に製造することができる。
5 さらに、(2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの新規結晶およびその工業的にも有用な製造方法を提供することができる。

10

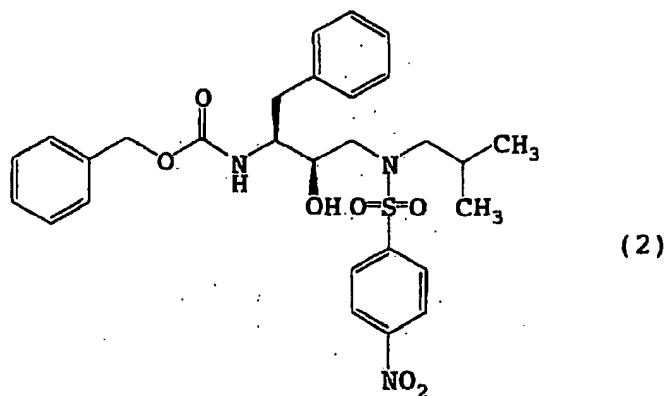
本出願は日本で出願された特願 2001-401270 および特願 2002-69171 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

請求の範囲

1. 粉末X線回折解析において、 6.8° 、 14.2° および 20.9° の回折角度 2θ にピークを有することを特徴とする、式 (2)



- 5 で表される (2R, 3S) - N - (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド結晶。
2. (2R, 3S) - 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-1-(N-イソブチルアミノ)-4-フェニルブタンと p-ニトロベンゼンスルホンクロライドとの反応により得られた反応液を
- 10 工程 (i)、工程 (ii) および工程 (iii) に順次付すか、あるいは工程 (i)、工程 (ii') および工程 (iii) に順次付すことを特徴とする、式 (2)



- 15 で表される (2R, 3S) - N - (3-ベンジルオキシカルボニルアミ

ノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド結晶の製造方法:

(i) 水を加えて分液する工程、

(ii) 前工程で得られた有機層にヘプタンおよびヘキサンの中から一方または両方を加えて分液する工程、

(ii') 前工程で得られた有機層を食塩水で洗浄後、これにヘプタンおよびヘキサンのどちらか一方または両方を加える工程、および

(iii) 前工程で得られた有機層を冷却する工程。

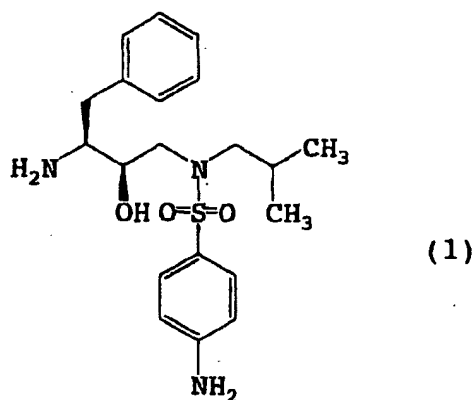
3. 工程(i)で得られた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、工程(ii)または工程(ii')に付すことを特徴とする、請求項2記載の製造方法。

4. (2R, 3S)-N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド結晶が請求項1記載の結晶である、請求項2記載の製造方法。

5. (2R, 3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-1-(N-イソブチルアミノ)-4-フェニルブタンとp-ニトロベンゼンスルホンクロライドとの反応を、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたはそれらの混合溶媒中で行うことを特徴とする、請求項2記載の製造方法。

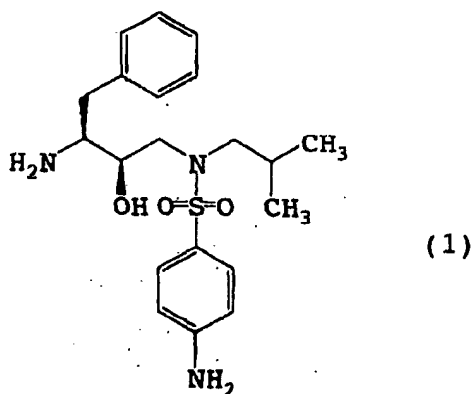
6. 工程(iii)において、有機層を20℃未満の温度に冷却することを特徴とする、請求項2記載の製造方法。

7. 請求項1記載の(2R, 3S)-N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド結晶を、パラジウム触媒存在下、水素と反応させる工程を含むことを特徴とする、式(1)



で表される (2 R, 3 S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミドの製造方法。

- 5 8. 請求項 2 ～ 7 のいずれかに記載の方法に従って、(2 R, 3 S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド結晶を得、これをパラジウム触媒存在下、水素と反応させることを特徴とする、式 (1)



10

で表される (2 R, 3 S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミドの製造方法。

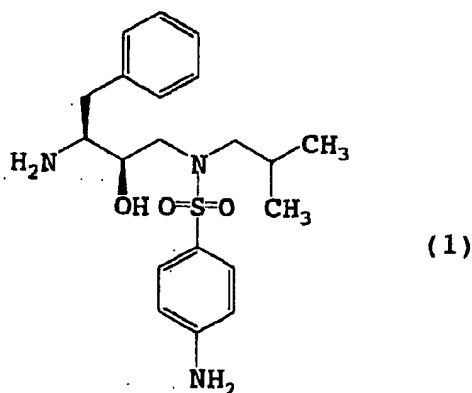
9. さらに、(2 R, 3 S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンア
- 15

ミドを、極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用して晶析する工程を含むことを特徴とする、請求項 7 または 8 記載の製造方法。

10. (2R, 3S) - N - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド結晶と水素との反応を、極性溶媒中で行う、請求項 7 または 8 記載の製造方法。

11. 極性溶媒がアルコール又はアルコールと水の混合溶媒である請求項 9 または 10 記載の製造方法。

12. 式 (1)

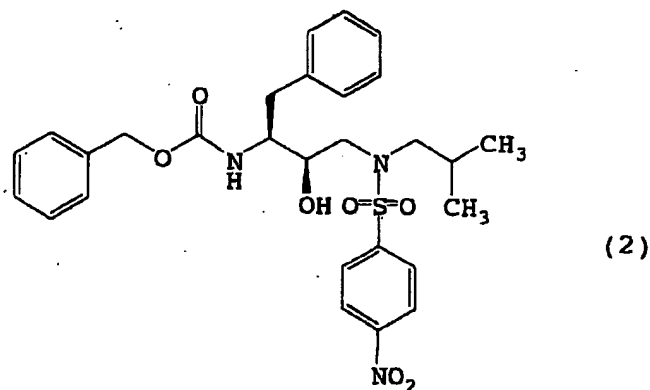


10

- で表される (2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミドを、極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用して晶析することを特徴とする (2R, 3S) - N - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル) - N - イソブチル - 4 - アミノベンゼンスルホンアミド結晶の製造方法。

15

13. 式 (2)



で表される (2R, 3S) -N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドをパラジウム触媒存在下、水素と反応させて、式(1)で表される (2R, 3S) -N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミドを得、これを極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用し晶析することを特徴とする請求項12記載の製造方法。

14. 式(2)で表される (2R, 3S) -N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドをパラジウム触媒及び酸の存在下、水素と反応させて、式(1)で表される (2R, 3S) -N-(3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-アミノベンゼンスルホンアミドの塩を得、これをアルカリを用いて中和した後、極性溶媒を良溶媒、水を貧溶媒として使用し晶析することを特徴とする、請求項13記載の製造方法。

15. (2R, 3S) -N-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-N-イソブチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミドと水素との反応を、極性溶媒中で行う、請求項13または14記載の製造方法。

16. 極性溶媒がアルコール又はアルコールと水の混合溶媒である請求項12～15記載の製造方法。

図 1

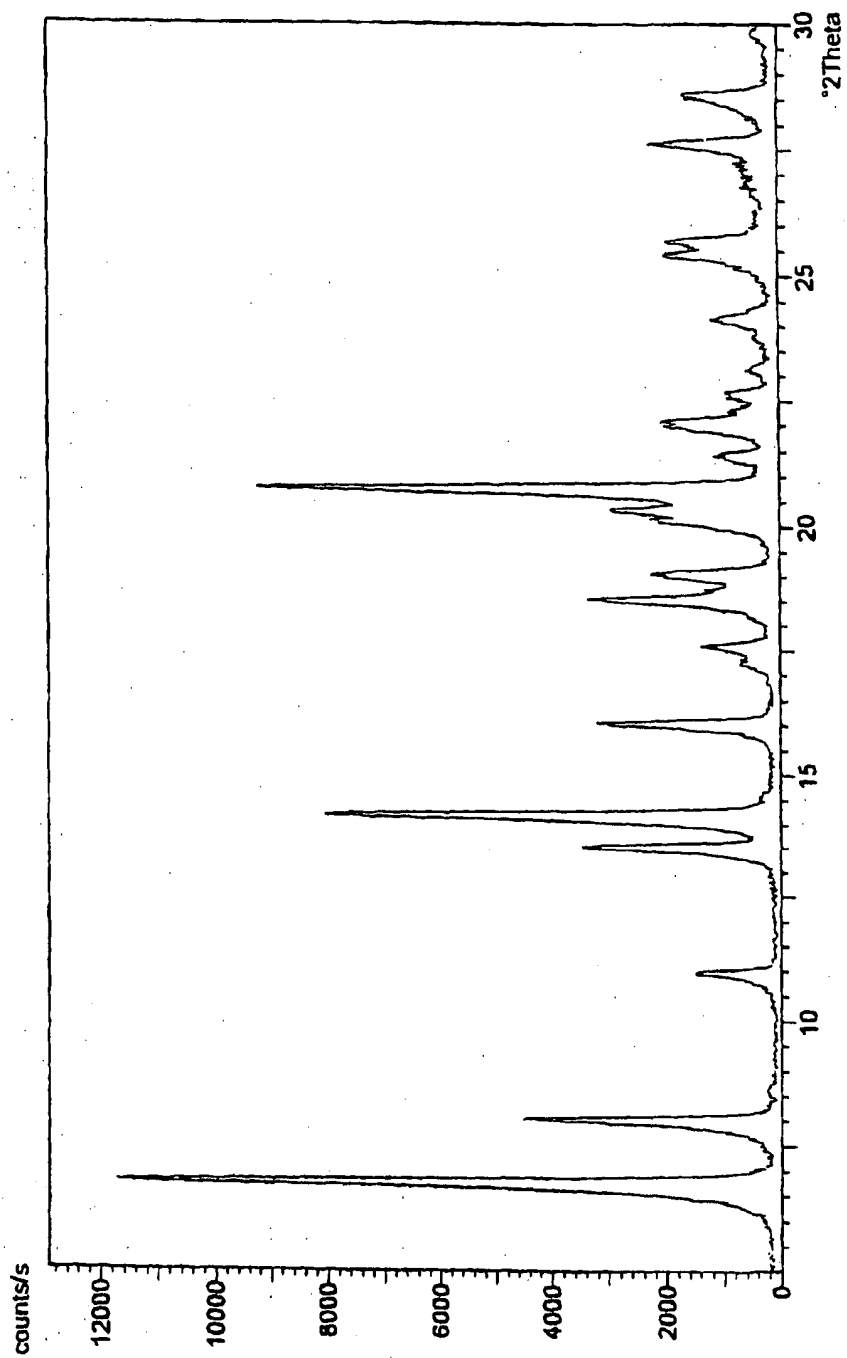
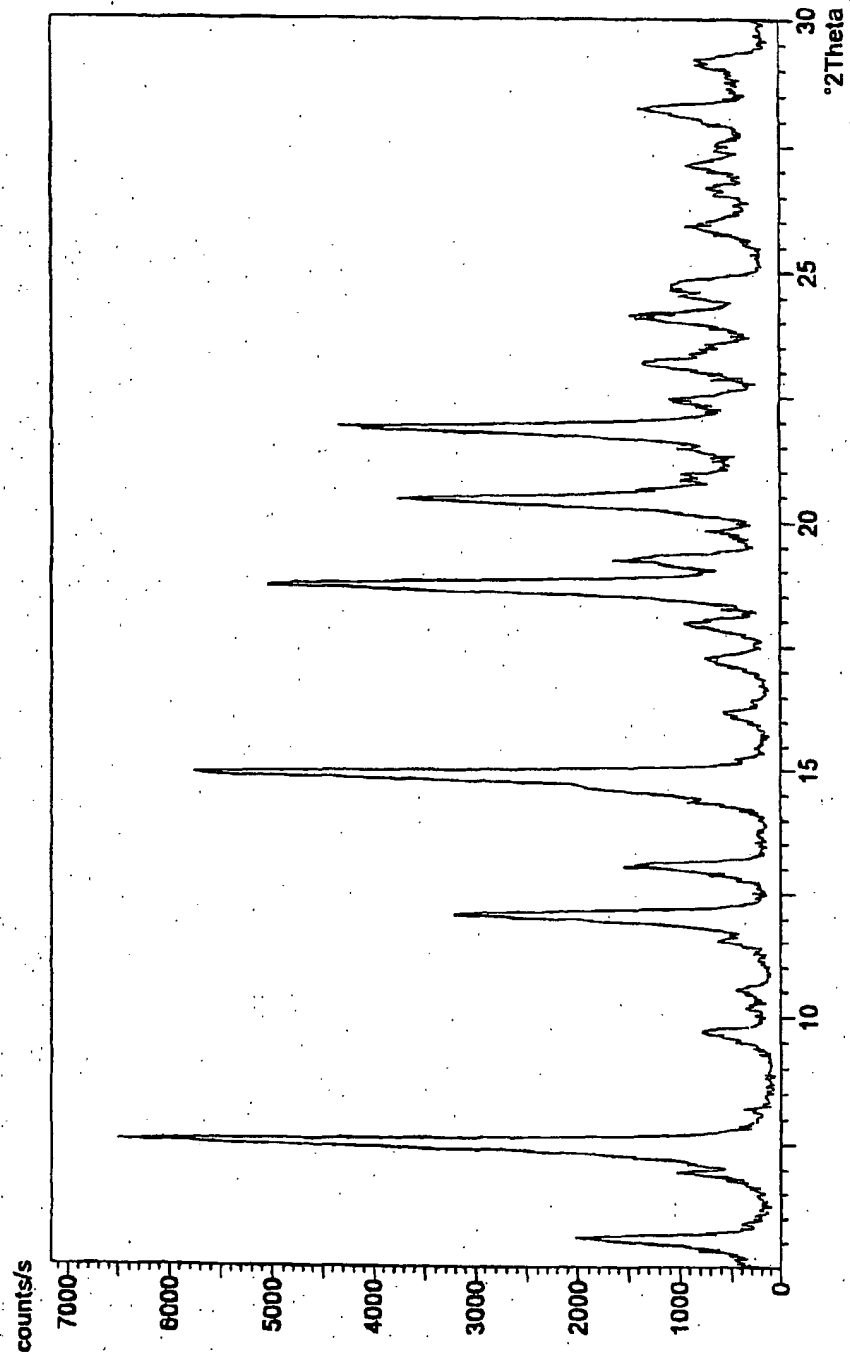


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C311/18, 311/41, 303/36, 303/40, 303/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C311/18, 311/41, 303/36, 303/40, 303/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/22287 A1 (G.D. SEARLE & Co.) , 25 July, 1996 (25.07.96) , Example 28 & CA 220889 A & AU 9647008 A & EP 804428 A1 & JP 11-500105 A & US 6143747 A & US 6384036 B & US 2003/13751 A	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 May, 2003 (08.05.03)

Date of mailing of the international search report
27 May, 2003 (27.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C311/18, 311/41, 303/36, 303/40, 303/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C311/18, 311/41, 303/36, 303/40, 303/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 96/22287 A1 (G. D. SEARLE & Co.) 1996.07.25 Example 28 & CA 220889 A & AU 9647008 A & EP 804428 A1 & JP 11-500105 A & US 6143747 A & US 6384036 B & US 2003/13751 A	1 ~ 16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.05.03

国際調査報告の発送日

27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英

4V 8217

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

THIS PAGE BLANK (USPTO)

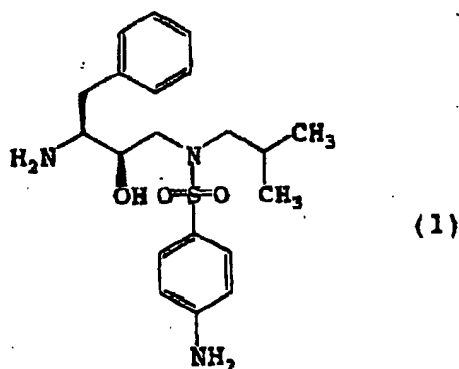
Process for Producing Crystalline Benzenesulfonamide Derivatives,
and Novel Crystals of Intermediate Therefor and Production Method Thereof

Technical Field

This invention relates to a process for producing (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide crystals, and novel crystals of intermediate therefor and a production method thereof.

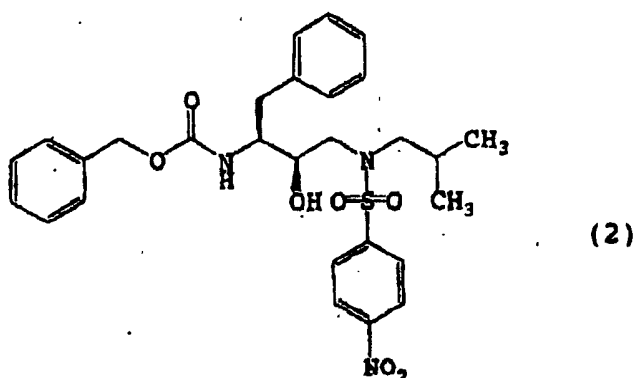
Background Art

(2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide [which may hereafter be referred to as "benzenesulfonamide derivative (1)"] represented by the following formula (1):

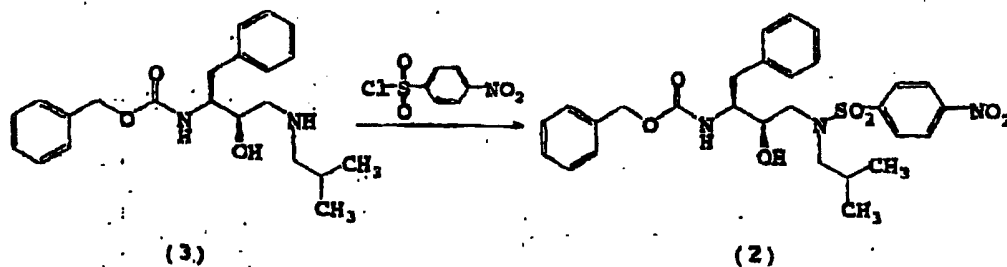


or salts thereof are useful compounds as intermediates for medical compounds such as HIV protease inhibitor [cf. WO 96/28418 (US Patent 6,140,505)].

As a production process of benzenesulfonamide derivative (1), for example, a process comprising hydrogenating (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide [which may hereafter be referred to as "nitrobenzenesulfonamide derivative (2)"] represented by the following formula (2):



which is dissolved in ethyl acetate, using a palladium catalyst, whereby simultaneously conducting removal (deprotection) of the amino-protective group (benzyloxycarbonyl) and catalytic reduction of the nitro group [cf. Example 21 of International Application WO 96/28418 (U.S. Patent 6,140,505)]. In said Example, after termination of said reaction, the reaction solvent was simply distilled off, not followed by any purification step, and benzenesulfonamide derivative (1) was obtained only as a residue. Thus the prior art contains no disclosure about purification means of benzenesulfonamide derivative (1), and furthermore its acquisition as crystals has not been reported.



It is also known that nitrobenzenesulfonamide derivative (2) which is an intermediate for benzenesulfonamide derivative (1) can be produced, as illustrated in the above scheme, by reacting (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutylamino)-4-phenylbutane [which may hereafter be referred to as "Compound (3)"] represented by the formula (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride [cf. Example 21 of International Application WO 96/28418 (US Patent 6,140,505)]. In said process, nitrobenzenesulfonamide derivative (2) is isolated and purified by adding ethyl acetate after the reaction is terminated, washing the system with 5% citric acid, saturated sodium hydrogencarbonate [solution] and saturated brine, drying, concentrating and recrystallizing the resulting concentrate from ethyl acetate/hexane.

In said operations, nitrobenzenesulfonamide derivative (2) as dissolved in the organic solvent is once concentrated and thereafter dissolved in a different solvent, which cannot be said a favorable process for industrial working in respect of efficiency, costs and the like. While the prior art reference does not show the particulars of the drying method, in laboratory scale synthesis of the compound dehydrative drying of organic solvent is normally effected using a desiccant such as sodium sulfate or magnesium sulfate. These desiccants are normally added to the organic solvent, stirred and then removed by filtration. In laboratory scale synthesis, cost is not a very serious problem, and frequently such dehydrative drying is applied to reaction solvent even where it is not essentially required. On the other hand, in industrial processes for which production cost is an important factor, dehydrative drying step is normally omitted, unless presence of water is liable to cause problems such as inducing a certain side reaction. Granting that dehydrative drying is necessary, such a method as above which has been practiced on laboratory scale is very expensive because desiccants and filtration facilities must be purchased and number of

processing steps also increases, and can hardly be said to be suitable for industrial working.

Accordingly, therefore, the objects of the present invention are to provide: 1) an industrially useful process for producing benzenesulfonamide derivative (1) crystals, and 2) industrially useful, novel crystals of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) and a production process thereof.

Disclosure of the Invention

We have engaged in concentrative studies with the view to develop processes to enable industrial scale production (industrial production process) of benzenesulfonamide derivative (1) and nitrobenzenesulfonamide derivative (2).

Benzenesulfonamide derivative (1) can be obtained by reacting Compound (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride to form nitrobenzenesulfonamide derivative (2) and catalytically reducing the same. Where this method is practiced on an industrial scale, it is generally considered to be more economical to subject the reaction solution resulting from said reaction of Compound (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride (after concentrating or distilling off the solvent where necessary) to the catalytic reduction step as it is, without subjecting the solution to an intervening isolation and purification step. However, we found in such a process progress of the catalytic reduction reaction (hydrogenation) was very slow, causing such problems as increase in the amount of required catalytic reduction catalyst, prolongation of the reaction time and drop in the yield. We then came to think there must be a certain substance which inhibited the catalytic reduction reaction, and investigated recovery of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) from the reaction solvent in crystal form and subjecting the same to a catalytic reduction step.

As a means for crystallizing a reaction solution containing nitrobenzenesulfonamide derivative (2) on an industrial scale, cooling crystallization is considered to be most suitable. Whereas, for example, when a bad solvent is added in a large quantity to reduce solubility of the solute in the crystallization, cost increase for purchasing the solvent and drop in purification effect are invited. While crystallization by concentration can be an alternative, it is liable to produce impurities resulting from heating.

We experimented these crystallization methods whereby recovering nitrobenzenesulfonamide derivative (2) from the reaction solvent in crystalline form and subjected the crystals to catalytic reduction step, but did not come to solve above problems.

In the course of pursuing further research work, we came to discover the following.

[1] The starting material, p-nitrobenzenesulfonylchloride, inhibits the catalytic reduction reaction.

[2] The reaction of Compound (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride is conducted in the presence of base and salt is formed as a side product which is subsequently removed by adding water thereto, followed by extraction. In that occasion, major part of p-nitrobenzenesulfonylchloride reacts with water to become p-nitrobenzenesulfonic acid, but a part of the p-nitrobenzenesulfonylchloride remains unreacted.

[3] Crystals (hereafter referred to as "crystal B") resulting from cooling crystallization of the reaction solution containing nitrobenzenesulfonamide derivative (2) (the organic phase obtained upon the extraction operation of [2] above) exhibit poor filterability, and p-nitrobenzenesulfonylchloride remains in the crystals.

[4] Crystals (hereafter referred to as "crystal A") obtained by drying by dehydration of the reaction solution containing nitrobenzene-

sulfonamide derivative (2) (the organic phase obtained upon the extraction operation of [2] above) and subsequent crystallization (industrially, cooling crystallization is preferred) exhibit good filterability unlike crystal B, and p-nitrobenzenesulfonylchloride is eliminated from the crystals.

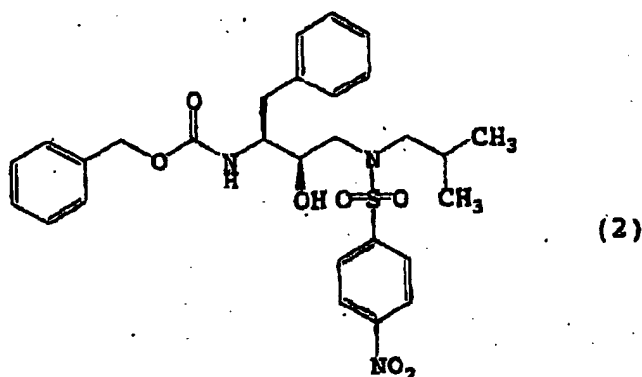
[5] Where the reaction solution containing nitrobenzenesulfonamide derivative (2) (the organic phase obtained upon the extraction operation of [2] above) is crystallized at a relatively high temperature (e.g., 30°C or higher) without intervening dehydrative drying, crystal A is obtained.

[6] Water which is contained in the reaction solution containing nitrobenzenesulfonamide derivative (2) (the organic phase obtained upon the extraction operation of [2] above) is mixed in mainly during the extraction operation of [2] above, and when hexane or heptane is added to the organic phase, the water is separated and the organic phase can be dehydrated and dried with ease. Because hexane and heptane are bad solvents of nitrobenzenesulfonamide derivative (2), the organic phase remaining after removal of the aqueous phase can be subjected to crystallization (preferably cooling crystallization) as it is, to provide crystal A of good filterability. Dehydrative drying may also be effected by washing the reaction solution with brine. In this case, a bad solvent such as hexane, heptane or the like needs to be added after the dehydrative drying, for carrying out the crystallization.

We furthermore discovered: benzenesulfonamide derivative (1) can be obtained in the form of high purity crystals from which impurities have been effectively eliminated, by crystallizing the same using a polar solvent as good solvent and water, as bad solvent.

Based on the foregoing discoveries we have completed the present invention. That is, the present invention comprises the following.

1. (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (nitrobenzenesulfonamide derivative (2)) crystals represented by formula (2)



characterized by having peaks at diffraction angles 2θ of 6.8° , 14.2° and 20.9° in powder X-ray diffraction analysis.

2. A process for producing nitrobenzenesulfonamide derivative (2) crystals characterized by subjecting a reaction solution obtained from reaction of (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane with p-nitrobenzenesulfonylchloride successively to step (i), step (ii) and step (iii) or successively to step (i), step (ii') and step (iii):

- (i) a step of adding water to separate the reaction solution,
- (ii) a step of adding heptane and/or hexane to the organic phase which is obtained in the preceding step,
- (ii') a step of washing the organic phase which is obtained in the preceding step with brine and thereafter adding thereto heptane and/or hexane, and
- (iii) a step of cooling the organic phase which is obtained in the preceding step.

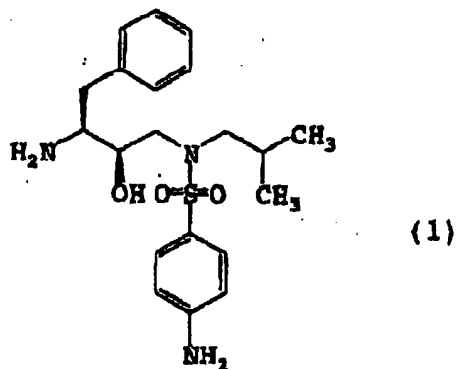
3. A production process according to 2 above, characterized in that the organic phase which is obtained in the step (i) is washed with aqueous sodium hydrogencarbonate solution and thereafter subjected to the step (ii) or (ii').

4. A production process according to 2 above, in which the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) crystals are those of 1 above.

5. A production process according to 2 above, characterized in that the reaction of (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutylamino)-4-phenylbutane with p-nitrobenzenesulfonylchloride is conducted in ethyl acetate, isopropyl acetate or mixed solvent of the two.

6. A production process according to 2 above, characterized in that the organic phase is cooled to a temperature lower than 20°C in the step (iii).

7. A process for producing (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide [benzenesulfonamide derivative (1)] represented by the formula (1):



characterized in that the process comprises a step of reacting the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) crystals of 1 above with hydrogen in the presence of palladium catalyst.

8. A process for producing benzenesulfonamide derivative (1), characterized in that nitrobenzenesulfonamide derivative (2) crystals are obtained according to any one of the processes of above 2 - 7 and which are reacted with hydrogen in the presence of palladium catalyst.

9. A production process according to 7 or 8 above, characterized in that it comprises a step of further crystallizing the benzenesulfonamide derivative (1) using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

10. A production process according to 7 or 8 above, in which the reaction of the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) crystals with hydrogen is carried out in a polar solvent.

11. A production process according to 9 or 10 above, in which the polar solvent is alcohol or a mixed solvent of alcohol with water.

12. A process for producing benzenesulfonamide derivative (1) crystals, characterized in that benzenesulfonamide derivative (1) is crystallized using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

13. A production process according to 12 above, characterized in that nitrobenzenesulfonamide derivative (2) is reacted with hydrogen in the presence of palladium catalyst to produce benzenesulfonamide derivative (1)

which is crystallized using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

14. A production process according to 13 above, characterized in that the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) is reacted with hydrogen in the presence of palladium catalyst and acid to produce a salt of benzenesulfonamide derivative (1), which is then neutralized using alkali and thereafter crystallized using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

15. A production process according to 13 or 14 above, in which the reaction of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) with hydrogen is conducted in a polar solvent.

16. A production process according to any one of 12 - 15 above, in which the polar solvent is alcohol or a mixed solvent of alcohol with water.

Brief Explanation of Drawings

Fig. 1 shows a powder X-ray diffraction analysis chart of the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) as obtained in Example 6, the axis of ordinates representing intensity and that of abscissae, diffraction angle (2θ).

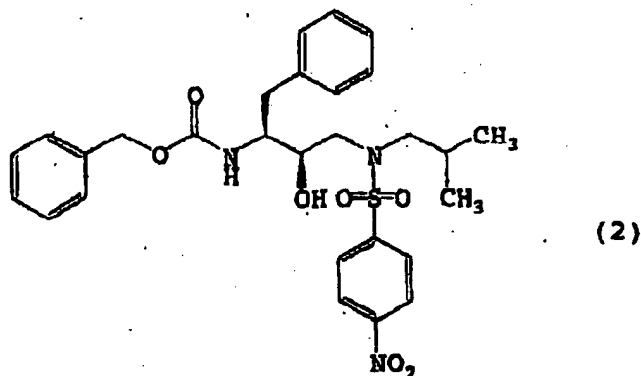
Fig. 2 shows a powder X-ray diffraction analysis chart of the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) as obtained in Control Example 1, the axis of ordinates representing intensity and that of abscissae, diffraction angle (2θ).

Embodiments of the Invention

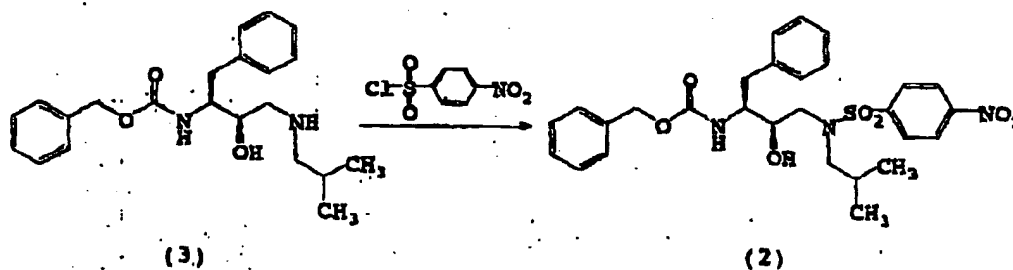
Hereinafter the present invention is explained in detail.

Nitrobenzenesulfonamide derivative (2)

(2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide which is represented by the following formula (2):



is a known compound, and known to be produceable, for example, through reaction of Compound (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride as illustrated by the following scheme:



Nitrobenzenesulfonamide derivative (2) can be prepared, for example, according to the process as described in JP Hei 9(1997)-194444A, besides those described in the earlier cited literature.

Preparation of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) is normally conducted in the presence of base, examples of the base including triethylamine, isopropylethylamine, pyrimidine, 2,6-lutidine, 4-(dimethylamino)-

pyridine (DMAP) and the like. Of these, triethylamine is preferred. Use rate of the base is normally 1 - 5 equivalents, preferably 1 - 3 equivalents, to Compound (3).

Use rate of p-nitrobenzenesulfonylchloride for the preparation of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) is normally 1 - 2 equivalents, preferably 1 - 1.5 equivalents, to Compound (3).

As the reaction solvent for nitrobenzenesulfonamide derivative (2), for example, ethyl acetate, isopropyl acetate, dichloromethane, dichloroethane, toluene and the like can be named, which can be used either singly or as mixed solvent. From the standpoint of dispensing with the need for removing the reaction solvent in the occasion of later described isolation and purification step, ethyl acetate and isopropyl acetate are preferred. The total amount of use of the solvent is normally 3 - 15 ml, preferably 5 - 10 ml, per gram of Compound (3).

The reaction of Compound (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride is normally performed at 10 - 80°C, preferably 30 - 60°C, normally for 1 - 10 hours, preferably 1 - 5 hours.

Compound (3) can be prepared, for example, by reacting (2S,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-1,2-epoxy-4-phenylbutane with isobutylamine (cf. e.g., Examples 20 and 21 of JP Hei 9(1997)-194444A).

We studied industrial scale production methods of benzenesulfonamide derivative (1) to find use of specific crystals of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) as the starting material of the catalytic reduction step allows speedy progress of the reduction reaction and thus the drawback in the past catalytic reduction reaction (the progress in the catalytic reduction reaction (hydrogenation reaction) is very slow, inviting increase in the amount of the catalytic reduction catalyst added, prolongation in the

reaction time and decrease in the yield) can be solved. The particulars are as follows.

(A) We discovered a heretofore unknown fact that nitrobenzene-sulfonamide derivative (2) is polycrystalline, and use of crystal A, which is specified in the following, among its crystal forms, as the starting material of the catalytic reduction reaction could solve the problems in the past catalytic reduction reaction. This is a novel knowledge heretofore unknown.

Therefore, crystal A is particularly useful as an intermediate for benzenesulfonamide derivative (1). Crystal A has strong peaks at 6.8° , 14.2° and 20.9° ; medium peaks at 8.1° , 13.6° , 16.1° , 18.6° and 20.4° ; and weak peaks at 11.0° , 19.1° , 22.1° , 24.2° , 25.4° , 25.7° , 27.6° and 28.6° , when measured by powder X-ray diffraction analysis (2θ , $\text{CuK}\alpha$ rays). Thus crystal A is characterized by the strong diffraction X-ray peaks (6.8° , 14.2° and 20.9°).

(B) As production methods of crystal A, for example, a process comprising dehydrating and drying the reaction solution, and crystallizing the system after addition of heptane or hexane which are bad solvents to benzenesulfonamide derivatives. According to our knowledge, furthermore, where the crystallization is conducted at temperatures exceeding 20°C , possibility for crystal A formation increases with rise in the temperature, and when the crystallization is performed at temperatures exceeding 30°C , crystal A tends to be formed without the dehydration and drying of the reaction solution. In consideration of the crystallization yield and use amount of the bad solvent, a preferred method is to dehydrate and dry the reaction solution and then to subject the system to cooling crystallization, such method being highly advantageous for industrial scale production.

(C) While desiccants such as sodium sulfate, magnesium sulfate and the like are often used for dehydrative drying of organic solvent in laboratory scale experiments, it is in fact difficult to apply such a method to industrial scale production because of the costs involved. We investigated for a dehydrative drying method applicable to industrial scale production, to discover that the following process enables effective removal of water from the reaction solution, and whereby could stably obtain crystal A also in the cooling crystallization:

a process for producing (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals, characterized by subjecting a reaction solution obtained from reaction of (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane with p-nitrobenzenesulfonylchloride successively to step (i), step (ii) and step (iii) or successively to step (i), step (ii') and step (iii):

- (i) a step of adding water to separate the reaction solution,
- (ii) a step of adding heptane and/or hexane to the organic phase which is obtained in the preceding step,
- (ii') a step of washing the organic phase which is obtained in the preceding step with brine and thereafter adding thereto heptane and/or hexane, and
- (iii) a step of cooling the organic phase which is obtained in the preceding step.

(D) As the solvent which can be conveniently used in the process as described in (C) above, both as the reaction solvent used for the reaction of Compound (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride (same as 4-nitrobenzenesulfonylchloride) and as the crystallization solvent used for the

crystallization of nitrobenzenesulfonamide derivative (2), ethyl acetate and isopropyl acetate are named. Where an identical solvent is used both as the reaction solvent and the crystallization solvent, the crystallization can be performed in succession to the reaction without the solvent distillation or replacement after the reaction, and a process suitable for industrial scale production can be provided. The reaction solution may be concentrated in advance of the crystallization to increase the crystallization yield where necessary, but the crystallization yield is controllable also by varying the cooling temperature or adding amount of the bad solvent and such a concentration step is not necessarily required in the present invention.

Hereinafter the steps (i) - (iii) and also step (ii') are explained in detail.

Step (i)

Step (i) is necessary for removing the salt side-produced of the reaction of Compound (3) with p-nitrobenzenesulfonylchloride in the presence of base. The water contained in the organic phase, which is the main cause of formation of crystal B which is detrimental to purification of nitrobenzenesulfonamide derivative (2), is mixed in predominantly in this step.

The use amount of water in this step (i) is normally 3 - 15 ml, preferably 3 - 10 ml, per gram of Compound (3).

Step (i) ends by separation after mixing normally at 10 - 80°C, preferably 30 - 60°C.

Step (ii)

Heptane and/or hexane is(are) used in the step (ii), while use of heptane is preferred for better working environment. The amount of

heptane or hexane to be added is not critical so long as it does not lead to precipitation of nitrobenzenesulfonamide derivative (2). Normally it is 1 - 10 ml, preferably 2 - 10 ml, per gram of Compound (3). Where both heptane and hexane are used, it is satisfactory that their total amount falls within said range. When their amount of use exceeds said range, crystals are apt to be precipitated, and when crystals do precipitate, they might be crystal B. On the other hand, when the total amount is less than the above range, the separation becomes difficult and eventually the object product is obtained in the form of crystal B.

The step (ii) terminates by adding heptane and/or hexane to the organic phase obtained in the preceding step and stirring the system normally at 10 - 90°C, preferably 30 - 70°C, followed by separation.

With the view to reduce solubility of the object product, furthermore, heptane and/or hexane may further be added to the organic phase obtained from the step (ii) and together subjected to the step (iii), whereby the crystallization yield of the object product can be further improved. The amount of heptane or hexane added here is such that its amount in the organic phase before it is subjected to the step (iii) becomes normally 2 - 15 ml, preferably 3 - 10 ml, per gram of Compound (3).. Where both heptane and hexane are contained in the organic phase to be subjected to the step (iii), it is satisfactory that their total amount falls within the above-specified range. When the amount of heptane and/or hexane is less than the above-specified range, the crystallization yield decreases, while their use in an amount exceeding the above range does not improve the crystallization yield and such is furthermore ineconomical.

Step (ii')

Step (ii') is normally conducted at 10 - 80°C, preferably 30 - 60°C.

Brine which is used in step (ii') normally has a concentration of at least 15 wt% and not higher than saturation at the time it is added to the organic phase. In particular, saturated condition is preferred. The amount of its use is, where saturated brine is used for example, normally 1 - 15 ml, preferably 1 - 10 ml, per gram of Compound (3).

The amount of heptane or hexane to be added in step (ii') is normally 2 - 15 ml, preferably 3 - 10 ml, per gram of Compound (3). Where both heptane and hexane are added, it is satisfactory that their total amount falls within the above-specified range. When the amount of heptane and/or hexane is less than the above-specified range, the crystallization yield decreases, while their use in an amount exceeding the above range does not improve the crystallization yield and such is furthermore ineconomical.

Where water remains in the organic phase after the washing with brine in step (ii'), the water may be removed by adding hexane or heptane to the organic phase and then conducting a separation operation.

Where the organic phase resulting from step (i) is subjected to step (iii) as it is, omitting said step (ii) or (ii'), the object product tends to be obtained in the form of crystal B. In particular, the tendency becomes more prominent when the crystallization is conducted at temperatures lower than 30°C, in particular, lower than 20°C. Where the cooling crystallization is conducted at temperatures from 20°C to less than 30°C, in high probability a mixture of crystal A and crystal B is obtained, while the result depends also on the water content of the organic solvent which is subjected to the crystallization. Moreover, at said temperature range, crystal A is apt to be converted to crystal B. Because crystal B shows markedly worse filterability

and lower purification efficiency compared with crystal A, its formation results in residual p-nitrobenzenesulfonylchloride in the crystals. In consequence, the reduction reaction is inhibited and its progress becomes difficult, giving rise to such problems as increase in the reaction time and increase in the amount of the catalytic reduction catalyst.

However, when the water content of the organic phase obtained from step (i) is removed by step (ii) or (ii') before the phase is subjected to step (iii), the object product is obtained as crystal A irrelevantly to the crystallization temperature, and the reduction reaction progresses with very high efficiency.

As above, said step (ii) and step (ii') are very important and indispensable for the present invention. Between the steps (ii) and (ii'), step (ii) is the preferred because of simplicity of the operation.

Step (iii)

The cooling temperature in step (iii) depends on composition or amount of the solvent used. While temperatures allowing effective crystallization of the object product are satisfactory, those preferred are not higher than 30°C, in particular, -10°C - 30°C.

After termination of step (iii), the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) can be purified by accepted practices such as filtration. The product's purity can further be raised where necessary, by further subjecting the obtained crystals to conventional processing such as washing.

In the step (i), most of p-nitrobenzenesulfonylchloride contained in the reaction solution is converted to p-nitrobenzenesulfonic acid. Because p-nitrobenzenesulfonic acid can be a cause to lower purity of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) in the subsequent steps (ii), (ii') and (iii), it is

preferably removed after termination of step (i). While specific method of the removal is not critical, washing of the organic phase obtained in step (i) with aqueous sodium hydrogencarbonate solution is preferred for simplicity and economy, which also is industrially convenient. While concentration of the aqueous sodium hydrogencarbonate solution to be used for the washing is not critical at its addition time to the organic phase, it is preferably not lower than 5 wt% and not higher than saturation, saturation being particularly preferred.

The washing is normally conducted at 10 - 80°C, preferably 30 - 60°C

Preferably the aqueous sodium hydrogencarbonate solution to be used for the washing is adjusted to the washing temperature in advance.

Benzenesulfonamide derivative (1)

Benzenesulfonamide derivative (1) can be prepared by subjecting nitrobenzenesulfonamide derivative (2) to hydrogenation using palladium catalyst to simultaneously effect elimination (deprotection) of amino-protective group (benzyloxycarbonyl) and reduction of nitro group [cf. Example 21 of International Application WO 96/28418 (U.S. Patent 6,140,505)].

While benzenesulfonamide derivative (1) can be prepared using solvent other than a polar solvent, here a preferred mode of the catalytic reduction using a polar solvent is explained.

Specifically, first nitrobenzenesulfonamide derivative (2) is dissolved or suspended in a polar solvent. The temperature in the occasion of suspension or dissolution is not critical, preferably it being 0°C - 100°C, in particular, 20°C - 80°C.

As the polar solvent, single or mixed organic solvent miscible with water (excluding use of water alone) can be used, for example, alcohols such as methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol and optionally mixed organic solvent of these solvents. Said organic solvent may contain water within a range not detrimental to the effect of the present invention and mixed solvents with water are included in the polar solvent herein referred to. As the polar solvent, methanol and ethanol, inter alia, methanol, are preferred. While the use amount of the polar solvent is not critical, normally it can be used within a range of 3 - 50 ml, preferably 5 - 15 ml, per gram of nitrobenzenesulfonamide derivative (2).

The solution or suspension is then subjected to catalytic reduction. Specifically, palladium catalyst is added to the solution or suspension and hydrogen pressure is exerted. While the hydrogen pressure at the catalytic reduction time is not critical so long as it enables smooth progress of the reaction, the preferred range is 1-30 atmospheres, inter alia, 1-10 atmospheres. The reaction temperature is subject to no particular limitation, so long as it allows the reaction to progress and does not invite decomposition of the formed product, normally it being 0°C - 80°C, preferably 20°C - 60°C. The reaction time is normally 2 - 48 hours, preferably 3 - 24 hours.

As the palladium catalyst, preferably palladium-on-carbon catalyst and palladium hydroxide-on-carbon catalyst are named. The use amount of the palladium catalyst is normally 0.1 - 20 mols, preferably 0.5 - 10 mols, per 100 mols of nitrobenzenesulfonamide derivative (2).

When crystal A is not used as the nitrobenzenesulfonamide derivative (2) (for example, when a reaction solution from Compound (3)-p-nitrobenzenesulfonylchloride reaction is used without isolating nitro-

benzenesulfonamide derivative (2) therefrom, or crystal B or mixed crystals of crystal B and crystal A are used) the reaction may be conducted in the presence of acid to accelerate the catalytic reduction (reduction of nitro group and elimination of benzyloxycarbonyl group), while such is unnecessary when crystal A is used. As the acid, for example, inorganic acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, hydrobromic acid and the like, and organic acid such as acetic acid, methanesulfonic acid and the like are named, hydrochloric acid being particularly preferred. The acid is normally used in an amount of 1 - 5 equivalents, preferably 1 - 3 equivalents, to nitrobenzenesulfonamide derivative (2).

When an acid is present in the reaction system, benzenesulfonamide derivative (1) exists in salt form after termination of the reaction, and the salt must be neutralized to obtain the benzenesulfonamide derivative (1) in free amine form. As a base to be used for the neutralization, for example, inorganic base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate and the like can be named, sodium hydroxide being particularly preferred. The base is used in an amount sufficient to neutralize the salt, without any further limitation.

Addition of water at the reduction time of nitrobenzenesulfonamide derivative (2) is preferred, as it shortens the reaction time. It is normally added before addition of the palladium catalyst. The use amount of water is not critical, so long as it does not precipitate nitrobenzenesulfonamide derivative (2), normally the amount being 0.1 - 5 ml, in particular, 0.1 - 3 ml, per gram of nitrobenzenesulfonamide derivative (2).

After termination of the reduction reaction, benzenesulfonamide derivative (1) can be isolated and purified according to accepted practice.

Whereas, the following crystallization method according to the present invention enables to provide high purity benzenesulfonamide derivative (1) with high efficiency.

In the following crystallization step according to the present invention, a polar solvent is used as good solvent, and therefore use of a polar solvent also as the reaction solvent in the catalytic reduction step is preferred. Where a polar solvent is used as the reaction solvent in the catalytic reduction step, after filtering the palladium catalyst off from the reaction solution, the filtrate can be subjected to the subsequent crystallization step as it is, and crystalline benzenesulfonamide derivative (1) can be obtained more efficiently. Where necessary, the palladium catalyst removed by filtration is washed with an organic solvent (preferably a polar solvent) and the washing may be added to the solution and together subjected to the crystallization step. Obviously, the filtrate remaining after removal of the palladium catalyst may be condensed and subjected to the following novel crystallization method, but such cannot be deemed recommendable in respect of efficiency and economy.

The novel crystallization method which can effectively remove impurities from low purity benzenesulfonamide derivative (1) and improve its purity is explained hereinafter.

The explanation is made as to a step of crystallizing benzenesulfonamide derivative (1) using a polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

The novel crystallization method of benzenesulfonamide derivative (1) using a polar solvent as good solvent and water as bad solvent comprises, for example,

(1) a method of adding water to a polar solvent solution in which benzenesulfonamide derivative (1) is dissolved (where necessary, cooling crystallization, concentration crystallization or the like may be combined);

(2) a method of subjecting a solution of benzenesulfonamide derivative (1) in a mixed solvent of water with a polar solvent to cooling crystallization, concentration crystallization or the like (where necessary, a step of adding water, or the like may be combined).

Preferred examples of the polar solvent useful for the crystallization include methanol, ethanol, 2-propanol, etc. Use amount of the polar solvent is normally 3 - 20 ml, preferably 3 - 15 ml, per gram of benzenesulfonamide derivative (1).

More specifically, the above method (1) is a method wherein the object product is dissolved in a polar solvent and water is added to the solution to crystallize the object product. To improve the yield, the system is heated in the occasion of dissolving the object product in the polar solvent, where necessary.

The amount of water to be added in the method (1) is not critical, it being preferably 10 - 200%, in particular, 20 - 100%, by volume to the polar solvent.

In the method (1), the crystallization, i.e., addition of water, is conducted preferably at -10°C - 80°C , in particular, 0°C - 70°C . While temperature of the water is not critical, it is recommendable to set it in advance at the crystallization temperature. Method of adding the water again is not critical, it being sufficient to add it within a time not inviting its temperature drop. Preferably the water is added gradually, normally consuming 30 minutes - 6 hours.

In the method (1), addition of seed crystals after the addition of water can still improve the yield.

In the method (2), the object product is dissolved in a mixed solvent of water and a polar solvent, and the solution is subjected to cooling crystallization, concentrative crystallization or the like to crystallize the object product. For improving the yield, water may further be added after the object product is dissolved in the mixed solvent of water and the polar solvent, where necessary.

As the mixed solvent of a polar solvent and water which is used in the method (2), a solvent in which water is mixed with a polar solvent at a volume ratio of preferably 10 - 200%, in particular, 20 - 150%, can be used.

Where the solution is crystallized by cooling, the cooling temperature depends on the kind of solvent used, and a temperature allowing crystallization of the object product can be used. With a mixed solvent having the volume ratio within the above-specified range, normally the temperature ranges $-10 - 100^{\circ}\text{C}$, preferably $0 - 80^{\circ}\text{C}$.

For improving the purification effect of the method (2), it is preferred to heat the solution (to about $30^{\circ}\text{C} - 80^{\circ}\text{C}$) (where crystals are present in the polar solvent solution, preferably the crystals should be completely dissolved) and water is added where necessary (preferably avoiding precipitation of crystals in that occasion), before cooling it ($-10 - 25^{\circ}\text{C}$) to cause the crystallization (cooling crystallization).

The crystallization may be conducted either under stirring or standing condition. The crystallization can be performed with increased ease by inoculating seed crystals during or after addition of the water, where necessary. Furthermore, where necessary, the solution may be cooled during or after addition of the water, to perform the crystallization at a still lower temperature.

After the crystallization by the method (1) or (2), the formed crystals are recovered by filtration to provide the object product alone. This is because high polarity impurities are dissolved in the mother liquid during the crystallization. Thus, high purity benzenesulfonamide derivative (1) can be obtained at a high yield according to the crystallization method of the present invention.

The recovered crystals may be washed with water or a mixed solvent of alcohol with water, where necessary. As the alcohol useful here, for example, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol and the like can be named. Or the crystals may be washed with an organic solvent such as heptane, hexane, and the like. Preferably these solvents to be used for the washing are cooled in advance.

Crystals of still higher purity can be obtained, by recrystallizing the recovered benzenesulfonamide derivative (1) crystals from a mixed solvent of water with a polar solvent (e.g., at water: polar solvent (volume ratio) of preferably 5:1 – 1:3), as described as to the method (2).

Benzenesulfonamide derivative (1) can be led to pharmaceutical compounds such as anti-HIV protease inhibitor, following the method described in, e.g., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, p. 687-689.

Examples

Hereinafter the present invention is explained in further details, referring to working Examples. The Examples are in no sense to restrict the present invention. In the following, wt% refers to percent by weight.

The powder X-ray diffraction analysis in the Examples and Control Examples show the values measured with the use of CuK α rays.

< Referential Example 1 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (nitrobenzenesulfonamide derivative (2))

To (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane (30.0 g), ethyl acetate (150 ml) was added, and the temperature was raised to 40°C. Triethylamine (13.5 ml) and p-nitrobenzenesulfonylchloride (19.74 g) were added, stirred for 3 hours and thereafter water (150 ml) was added for separation. The organic phase was washed with water (150 ml), and thereafter concentrated. Thus obtained solid was dried under reduced pressure, to provide 42.65 g of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide as a pale yellow crystals (yield: 94.8%). An HPLC analysis found its HPLC purity to be 90.3% (HPLC areal ratio).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm : 0.84 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H) , 0.86(d, $J=6.3\text{Hz}$; 3H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.88(dd, $J=7.5, 14.1\text{Hz}$, 2H), 2.96(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.00(dd, $J=4.7, 14.1\text{Hz}$, 1H), 2.90(bs, 1H), 3.12-3.26(m, 2H), 3.80-3.91(m, 2H), 4.99(bd, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.01(s, 2H), 7.21-7.32(m, 10H), 7.92(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.29(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm: 20.2, 20.4, 27.4, 35.9, 53.2, 55.9, 58.2, 67.4, 72.6, 124.8, 127.2, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 129.8, 138.6, 137.6, 145.0, 150.4, 157.0.

< Example 1 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (benzenesulfonamide derivative (1))

The (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (14.2 g), which was prepared in

above Referential Example 1, was suspended in methanol (142 ml). Conc. hydrochloric acid (6.8 ml) was added, 20% palladium hydroxide-on-carbon (918 mg) was added in argon atmosphere, and the system was stirred for 21 hours at 40°C in hydrogen atmosphere (hydrogen pressure: 1 atmosphere). Filtering the catalyst off, the catalyst was washed with methanol (28 ml). To the reaction mixture, 6N aqueous sodium hydroxide solution (11 ml) was added, followed by addition of water (114 ml) at 4°C over 5.7 hours. Recovering the crystals by filtration, the crystals were washed with heptane (71 ml) and further washed twice with water (71 ml). Drying the crystals under reduced pressure, 7.1 g of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide was obtained (yield: 71%). An HPLC analysis found its HPLC purity to be 98.7% (HPLC areal ratio).

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm : 0.88 (d, J=6.6Hz, 3H) , 0.93(d, J=6.6Hz, 3H), 1.06(bs, 2H), 1.87(m, 1H), 2.48(dd, J=13.4, 9.9Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 2.96(dd, J=13.4, 3.8Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.4, 8.3Hz, 1H), 3.11(m, 1H), 3.16(dd, J=15.1, 2.5Hz, 1H), 3.28(dd, J=15.1, 9.1Hz, 1H), 3.56(bs, 1H), 3.74(bs, 1H), 4.17(bs, 2H), 6.68(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.24(m, 3H), 7.29-7.33(m, 2H), 7.58(d, J=8.8Hz, 2H);
mass spectrum m/e : 392.21(MH⁺)

< Example 2 >

Purification of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (benzenesulfonamide derivative (1))

To the (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (1.92 g) which was prepared in Example 1, 2-propanol (13.5 ml) and water (15 ml) were added to form a solution at 50°C. The solution was cooled to 10°C consuming 3 hours and the crystals were

recovered by filtration. The crystals were washed with 1:1 mixed solvent (8 ml) of cooled water and 2-propanol and dried under reduced pressure to provide 1.58 g of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (yield: 82%). The HPLC analysis found its HPLC purity to be 99.9% (HPLC areal ratio).

< Referential Example 2 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (nitrobenzenesulfonamide derivative (2))

To (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane (30.0 g), ethyl acetate (150 ml) and triethylamine (13.5 ml) were added and the temperature was raised to 40°C, to which p-nitrobenzenesulfonylchloride (19.74 g) was added, stirred for 1.5 hours, and water (150 ml) was added to effect separation. The organic phase was washed with water (150 ml) and saturated aqueous sodium hydrogen-carbonate solution (150 ml), and dissolved in ethyl acetate (30 ml) which was added thereto, under an elevated temperature to 60°C. To the resulting ethyl acetate solution, heptane (150 ml) was gradually added, and thereafter crystals of the title compound were inoculated and the temperature was cooled from 60°C to 0°C consuming 6 hours. After additional stirring for an overnight, the crystals were recovered by filtration. The crystals were washed with 3:1 mixed solvent (90 ml) of heptane and ethyl acetate, and dried under reduced pressure to provide 35.2 g of (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide as white crystals (yield: 78%). The HPLC analysis found its HPLC purity to be 99.4% (HPLC areal ratio).

< Example 3 >

Purification of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (benzenesulfonamide derivative (1))

The (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (15.0 g) which was prepared in Referential Example 2 was suspended in methanol (150 ml) at room temperature. In argon atmosphere, 20% palladium hydroxide-on-carbon (379 mg) was added, and the suspension was stirred for 3.5 hours at 40°C after the atmosphere was changed to that of hydrogen (hydrogen pressure: 1 atmosphere). Filtering the catalyst off, the catalyst was washed with methanol (30 ml). The reaction mixture was heated to 60°C, to which water (150 ml) was slowly added (consuming such a time as would not cause temperature drop), and crystals of the title compound were inoculated. Cooling the mixture from 60°C to 0°C consuming 6 hours, it was further stirred for an overnight. The crystals were recovered from the slurry by filtration, washed with 2:1 mixed solvent (30 ml) of water and methanol, and dried under reduced pressure to provide 9.57 g of white crystals of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (yield: 91%). The HPLC analysis found its HPLC purity to be 99.95% (HPLC areal ratio).

< Example 4 >

Purification of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (benzenesulfonamide derivative (1))

Methanol (75 ml) was added to the (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (15.0 g) which was prepared in Referential Example 2 at room

temperature, to form a suspension. In argon atmosphere, 20% palladium hydroxide-on-carbon (379 mg) was added, and the suspension was stirred for 5.5 hours at 40°C after the atmosphere was changed to that of hydrogen (hydrogen pressure: 1 atmosphere). Filtering the catalyst off, the catalyst was washed with methanol (15 ml). The reaction mixture was heated to 70°C, to which water (58.5 ml) was slowly added (consuming such a time as would not cause temperature drop), and crystals of the title compound were inoculated. Cooling the mixture from 70°C to 0°C consuming 7 hours, it was further stirred for an overnight. The crystals were recovered from the slurry by filtration, washed with 2:1 mixed solvent (30 ml) of water and methanol, and dried under reduced pressure to provide 9.77 g of white crystals of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzene-sulfonamide (yield: 92%). The HPLC analysis found its HPLC purity to be 99.95% (HPLC areal ratio).

< Example 5 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (benzenesulfonamide derivative (1))

To (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (5.0 g), methanol (25 ml) and water (2.5 ml) were added, and in argon atmosphere 20% palladium hydroxide-on-carbon (water: 31%, 91.4 mg) was added. After replacing the atmosphere with that of hydrogen (hydrogen pressure: 1 atmosphere), the system was stirred for 3 hours at 40°C. Filtering the catalyst off, the catalyst was washed with methanol (5 ml). After the reaction mixture was heated to 70°C, water (17 ml) was added consuming such a time as would not cause temperature drop. Cooling the reaction mixture to 0°C and crystals were

recovered by filtration. The crystals were washed with a mixed solvent of water (3.3 ml) and methanol (6.6 ml), and further with water (25 ml).

Drying the crystals under reduced pressure, 3.16 g of white crystals of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzene-sulfonamide was obtained (yield: 90%).

The physical property data of the formed product were same as those given in Example 1.

< Example 6 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (nitrobenzenesulfonamide derivative (2))

To (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane (8.0 g), ethyl acetate (48 ml) and triethylamine (3.6 ml) were added and their temperature was raised to 40°C. Then p-nitrobenzenesulfonylchloride (5.27 g) was added, followed by 2 hours' stirring, addition of water (40 ml) and separation. So separated organic phase was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (40 ml) and saturated brine (10 ml), heated to 60°C and to which heptane (40 ml) was added. Cooling the system to 0°C, formed crystals were recovered by filtration and washed with a mixed solvent of heptane (18 ml) and ethyl acetate (6 ml). Drying the crystals under reduced pressure, 9.17 g of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals were obtained (yield: 76%, crystal A).

The physical property data of the obtained crystals were identical with those obtained in Referential Example 1. The result of measuring the

same by powder X-ray diffraction analysis using $\text{CuK}\alpha$ rays is shown in Fig.

1. Main diffraction angles 2θ ($^\circ$) were as follows:

6.8, 8.1, 11.0, 13.6, 14.2, 16.1, 18.6, 19.1, 20.4, 20.9, 22.1,
24.2, 25.4, 25.7, 27.6, 28.6.

< Example 7 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (nitrobenzenesulfonamide derivative (2))

To (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane (4.0 g), ethyl acetate (24 ml) and triethylamine (1.8 ml) were added and heated to 40°C , to which p-nitrobenzenesulfonylchloride (2.64 g) was added and stirred for 2 hours. Then water (20 ml) was added and the system was separated. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 ml) and heated to 60°C , to which heptane (8 ml) was added and the aqueous phase was removed. Further heptane (12 ml) was added, the system was cooled to 0°C , and the formed crystals were recovered by filtration. The crystals were washed with a mixed solvent of heptane (9 ml) and ethyl acetate (3 ml) and dried under reduced pressure to provide 4.8 g of (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals (yield: 80%, crystal A). The crystals had same main diffraction angles 2θ ($^\circ$) to those of the product of Example 6, when measured by powder X-ray diffraction analysis using $\text{CuK}\alpha$ rays.

< Example 8 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (nitrobenzenesulfonamide derivative (2))

To (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane (1.0 g), ethyl acetate (6 ml) was added and heated to 40°C, to which triethylamine (0.452 ml) and p-nitrobenzenesulfonylchloride (0.658 g) were added. After stirring the system for 2 hours, water (5 ml) was added and the system was separated. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (5 ml), heated to 60°C, and heptane (5 ml) was added. The aqueous phase was separated. Further heptane (5 ml) was added and the system was cooled to 30°C. Thus formed crystals were recovered by filtration, washed with a mixed solvent of heptane (3.75 ml) and ethyl acetate (1.25 ml), and dried under reduced pressure to provide 1.07 g of (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals (yield: 71%, crystal A). The crystals had same main diffraction angles 2θ (°) to those of the product of Example 6, when measured by powder X-ray diffraction analysis using CuK α rays.

< Control Example 1 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (nitrobenzenesulfonamide derivative (2))

To (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane (3.0 g), ethyl acetate (18 ml) and triethylamine (1.36 ml) were added and heated to 40°C, to which p-nitrobenzenesulfonylchloride

(1.97 g) was added and stirred for 1 hour and 45 minutes. Then water (9 ml) was added and the system was separated. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (9 ml) and heated to 50°C, to which heptane (15 ml) was added. The system was cooled to 0°C and the formed crystals were recovered by filtration. The crystals were washed with a mixed solvent of heptane (11.3 ml) and ethyl acetate (3.8 ml) and dried under reduced pressure to provide 3.30 g of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals (yield: 73%, crystal B)

The physical property data of so obtained crystals were same to those as shown in Referential Example 1. The result of measuring the crystals by powder X-ray diffraction analysis using CuK α rays was as shown in Fig. 2. Also their main diffraction angles 2θ (°) were as follows:

5.6, 7.6, 12.1, 13.1, 14.9, 18.7, 19.2, 20.5, 21.9, 23.2,
24.1, 24.8, 28.2.

< Example 9 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (benzenesulfonamide derivative (1))

To (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane (3.0 g), ethyl acetate (18 ml) was added and heated to 40°C, to which triethylamine (1.36 ml) and p-nitrobenzenesulfonylchloride (1.97 g) were added and stirred for 3 hours. Then water (9 ml) was added and the system was separated. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (9 ml), heated to 60°C, and heptane (30 ml) was added. The aqueous phase was separated and the remaining organic phase was cooled to 30°C. Formed crystals were

recovered by filtration, washed with a mixed solvent of heptane (11.25 ml) and ethyl acetate (3.75 ml) and dried under reduced pressure to provide 3.67 g of (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide as crystals (yield: 82%, crystal A). Thus obtained crystals had the physical property data same as given in Example 6. To thus obtained (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (3.0 g), methanol (15 ml) and water (1.5 ml) were added and then 5% palladium-on-carbon (water 54.7 wt%, 126.9 mg) was added in argon atmosphere, followed by 5 hours' stirring at 40°C in hydrogen atmosphere (hydrogen pressure: 1 atmosphere). Filtering the catalyst off, the catalyst was washed with methanol (3 ml). To the methanol solution water (10.2 ml) was added consuming such time as would not cause temperature drop. The system was heated to 70°C and thereafter cooled to 0°C. The formed crystals were recovered by filtration, washed with a mixed solvent of methanol (4 ml) and water (2 ml), and dried under reduced pressure to provide 1.83 g of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (yield: 87%)

< Example 10 >

Preparation of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide (benzenesulfonamide derivative (1))

Methanol (142 ml) was added to the (2R,3S)-N-(3-benzyloxy-carbonylamino-2-hydroxy-4-phenyl-butyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide (14.2 g) which was prepared in Referential Example 1 at room temperature to form a suspension. To the suspension 35 wt% conc. hydrochloric acid (6.8 ml) was added, and under argon atmosphere, 20%

palladium-on-carbon (water: 51.2 wt%, 918 mg) was added, followed by 21 hours' stirring at 40°C in hydrogen atmosphere (hydrogen pressure: 1 atmosphere). The catalyst recovered by filtration was washed with methanol (28 ml). To the reaction mixture, 6N aqueous sodium hydroxide solution (11 ml) was added, and then water (114 ml) was added at 4°C, consuming 5.7 hours. The crystals recovered by filtration were washed with heptane (71 ml) and further twice with water (71 ml). Drying the crystals under reduced pressure, 7.1 g of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide was obtained (yield: 71%). The HPLC analysis found its HPLC purity to be 98.7% (HPLC areal ratio).

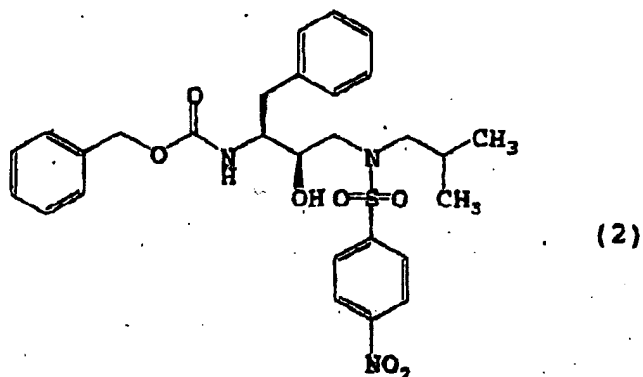
Potential Industrial Utility

According to the invention, high purity (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide crystals can be produced industrially and effectively. Furthermore, the invention provides novel crystals of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide and industrially useful production methods thereof.

This application is based on Patent Applications 2001-401270 and 2002-69171 which were filed in Japan, and all of their contents are covered by the present specification.

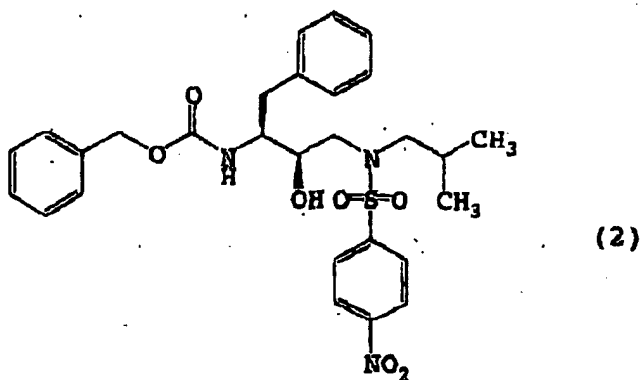
Claims

1. (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals represented by formula (2)



characterized by having peaks at diffraction angles 2θ of 6.8° , 14.2° and 20.9° in powder X-ray diffraction analysis.

2. A process for producing (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals represented by formula (2)



characterized by subjecting a reaction solution obtained from reaction of (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutyl-amino)-4-phenylbutane with p-nitrobenzenesulfonylchloride successively to step (i), step (ii) and step (iii) or successively to step (i), step (ii') and step (iii):

- (i) a step of adding water to separate the reaction solution,
- (ii) a step of adding heptane and/or hexane to the organic phase which is obtained in the preceding step,
- (ii') a step of washing the organic phase which is obtained in the preceding step with brine and thereafter adding thereto heptane and/or hexane, and
- (iii) a step of cooling the organic phase which is obtained in the preceding step.

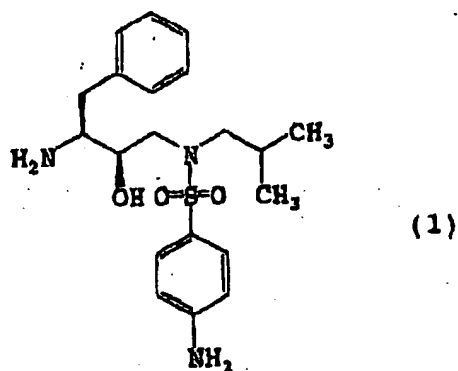
3. A production process according to Claim 2, characterized in that the organic phase which is obtained in the step (i) is washed with aqueous sodium hydrogencarbonate solution and thereafter subjected to the step (ii) or (ii').

4. A production process according to Claim 2, in which the (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals are the crystals of Claim 1.

5. A production process according to Claim 2, characterized in that the reaction of (2R,3S)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-1-(N-isobutylamino)-4-phenylbutane with p-nitrobenzenesulfonylchloride is conducted in ethyl acetate, isopropyl acetate or mixed solvent of the two.

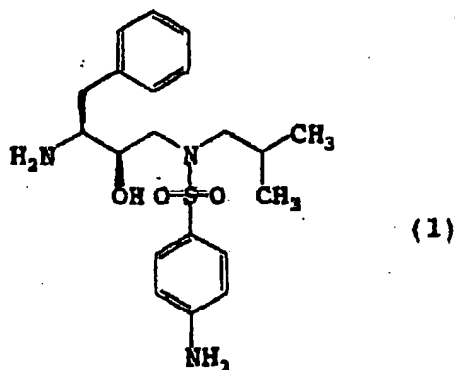
6. A production process according to Claim 2, characterized in that the organic phase is cooled to a temperature lower than 20°C in the step (iii).

7. A process for producing (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide represented by the formula (1):



characterized in that the process comprises a step of reacting the (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals of Claim 1 with hydrogen in the presence of palladium catalyst.

8. A process for producing (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide represented by the formula (1):



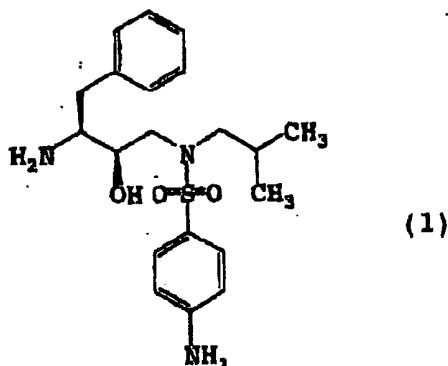
characterized in that (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals are obtained according to any one of the processes described in Claims 2 - 7 and which are reacted with hydrogen in the presence of palladium catalyst.

9. A production process according to Claim 7 or 8, characterized in that it comprises a step of further crystallizing the (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

10. A production process according to Claim 7 or 8, in which the reaction of the (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals with hydrogen is carried out in a polar solvent.

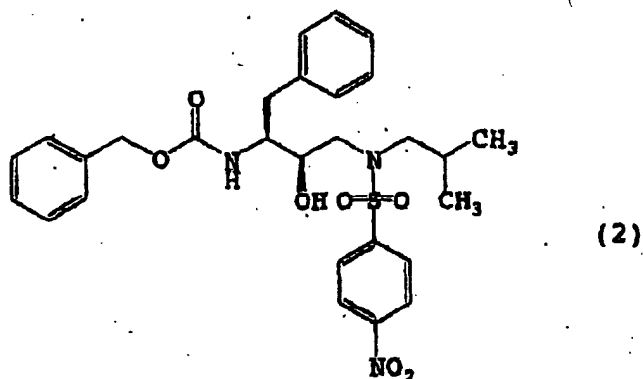
11. A production process according to Claim 9 or 10, in which the polar solvent is alcohol or a mixed solvent of alcohol with water.

12. A process for producing (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide crystals, characterized in that (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzenesulfonamide represented by the formula (1):



is crystallized using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

13. A production process according to Claim 12, characterized in that (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide crystals represented by formula (2)



are reacted with hydrogen in the presence of palladium catalyst to produce (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzene-sulfonamide represented by formula (1), which is crystallized using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

14. A production process according to Claim 13, characterized in that the (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide represented by formula (2) is reacted with hydrogen in the presence of palladium catalyst and acid to produce a salt of (2R,3S)-N-(3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-aminobenzene-sulfonamide represented by formula (1), which is then neutralized using alkali and thereafter crystallized using polar solvent as good solvent and water as bad solvent.

15. A production process according to Claim 13 or 14, in which the reaction of (2R,3S)-N-(3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutyl)-N-isobutyl-4-nitrobenzenesulfonamide with hydrogen is conducted in a polar solvent.

16. A production process according to any one of Claims 12 - 15, in which the polar solvent is alcohol or a mixed solvent of alcohol with water.

Fig. 1

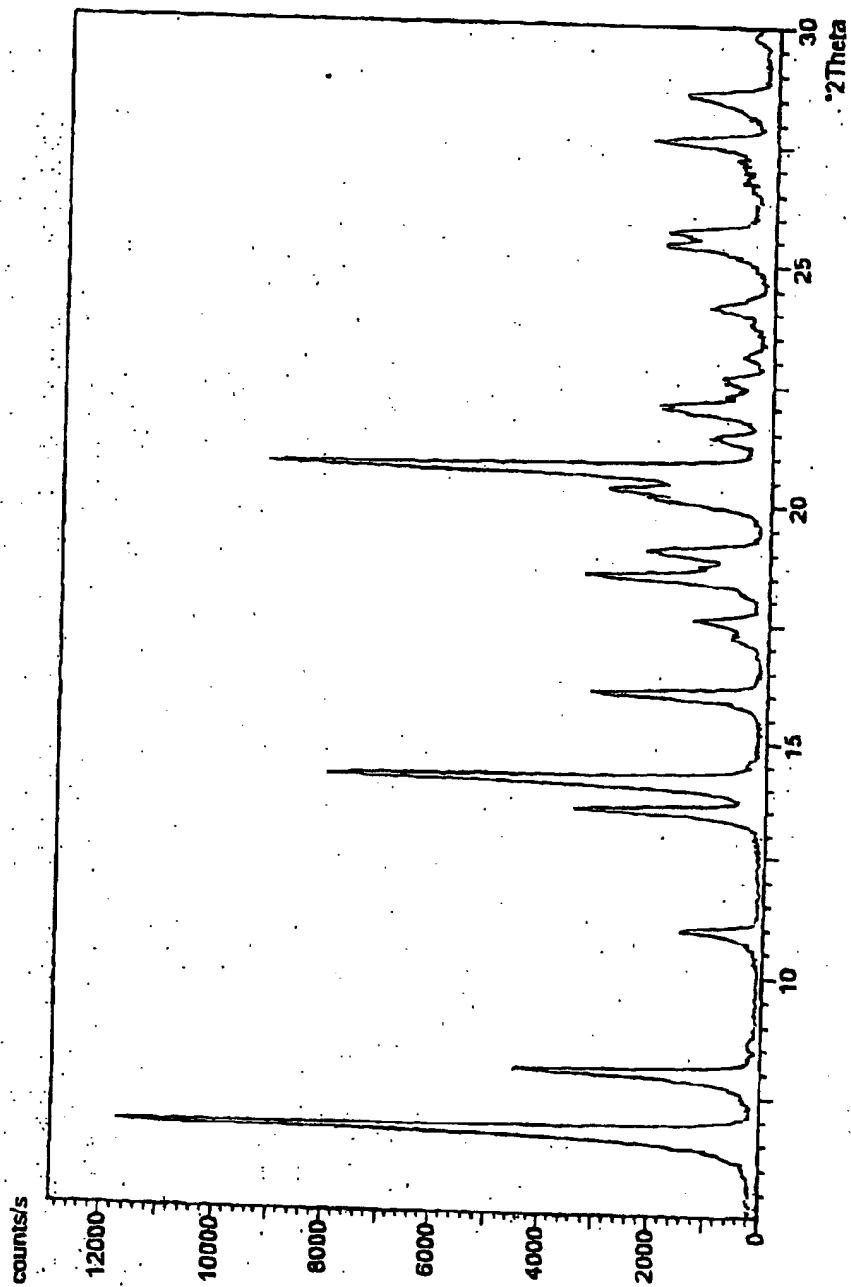


Fig. 2

